

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE PENICILLIN-
UND STREPTOMYCIN-ALLERGIEN
DER HAUT IN DER LITERATUR
VON 1957 BIS 1963

(UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER
GRUPPENSENSIBILISIERUNG)

Dieter Enninghorst

Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE PENICILLIN-
UND STREPTOMYCIN-ALLERGIEN
DER HAUT IN DER LITERATUR
VON 1957 BIS 1963

(UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER
GRUPPENSENSIBILISIERUNG)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Enninghorst
aus Duisburg

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. S. BORELLI
Mitberichterstatter:	Professor Dr. C.G. SCHIRREN
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.1965

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

A. PENICILLIN-Allergien

I.	Nebenerscheinungen als Folge einer Penicillinbehandlung	1
	1. Symptome	2
	2. Sensibilisierungsmodus	3
	a) Sensibilisierung nach Genuß penicillinhaltiger Milch	5
	b) Derivative Allergie	6
	3. Hautsensibilisierende und anaphylaktische Antikörper	7
	4. Gefährdung der mit Penicillin arbeitenden Personen	8
	5. Allergieerscheinungen nach äußerlicher Penicillin-Anwendung	8
	6. Unverträglichkeitserscheinungen nach peroraler Penicillingabe	9
	7. Testmethoden und ihre Ergebnisse	11
	8. Geringe Penicillin-Allergie bei Kindern	19
	9. Die Haut als Hauptangriffspunkt der Allergie	20
	10. Darstellung und Diskussion des Patientenmaterials	21
	11. Tabellen	25
	12. Allergie nach Kombination von Penicillin mit Streptomycin	30
	13. Therapie mit Penicillinase	30
II.	Nebenerscheinungen nach bestimmten Penicillinpräparaten	39
	1. Benzylpenicillin	39
	2. Depotpenicilline	39
	a) Procain-Penicillin	40
	b) Benethamin-Penicillin	46
	c) Benzathin-Penicillin	47
	d) Clemizol-Penicillin	51
	e) Penethamat-hydrojodid	52
	f) Penicillin in ölgiger Suspension	54
	g) Probenecid-Penicillin	55
	3. Halbsynthetische Penicilline	56
	a) Aminobenzyl-Penicillin	56
	b) Dimethoxybenzamido-Penicillin	57
	c) Phenoxyäthyl-Penicillin	57

4. Penicillinkombination mit anderen Antibiotika	58
5. Xanthocillin	58

B. STREPTOMYCIN-ALLERGIE

1. Symptome	62
2. Sensibilisierungsmodus	62
3. Kontaktekzem als Hauptnebenerscheinung	63
4. Testmethoden	65
5. Wiederholte Behandlung mit Streptomycin und die Möglichkeit einer Sensibilisierung	66
6. Streptomycin als Histaminliberator	66
7. Streptomycin-Allergie des Pflegepersonals	67
8. Allergie nach Behandlung von Tuberkulose-Patienten mit Streptomycin	69
9. Streptomycin als provozierender Faktor des Lupus erythematodes	71
10. Überbewertung der Streptomycin-Allergie	72
11. Allergie gegenüber Dihydrostreptomycin	72

C. HAUTPILZ- UND GRUPPEN-ALLERGIE

I. Hautpilz-Allergie	74
1. Sensibilisierungsmodus	74
2. Gruppenspezifität der Dermatophyten-Allergie	75
3. Dermatophytide	76
a) Trichophytide	76
b) Mikrosporide	79
c) Favide	79
d) Epidermophytide	79
4. Kutane Allergie nach massiver Pilzexposition	80
5. Zunahme der Trichophytenerkrankung	80
6. Häufigere Trichophytenreaktionen bei Kindern	81
II. Gruppensensibilisierung zwischen Penicillin und Trichophytin	82
1. Gemeinsame Antigengruppe	82
2. Dermatitis als Folge einer Gruppensensibilisierung	87
3. Typische Krankheitsverläufe nach Gruppensensibilisierungen	88

D. ZUSAMMENFASSUNG	90
E. STRUKTURFORMELN	92
F. LITERATUR	97
G. SCHLAGWORT-VERZEICHNIS	107

A. PENICILLIN-ALLERGIEN

I. NEBENERSCHEINUNGEN ALS FOLGE EINER PENICILLINBEHANDLUNG

In den letzten Jahrzehnten hat die Arzneimittelforschung neue hochwirksame Medikamente entwickelt, die zu einem grundlegenden Wandel einer Reihe klassischer Krankheitsbilder geführt haben. Gleichzeitig jedoch wird dieser Fortschritt mit einer ständig ansteigenden Quote von allergischen Nebenwirkungen belastet. Nach FEINBERG (26) werden mindestens 50 % der Bevölkerung der USA (85 Millionen) mit Penicillin behandelt, von denen 3 % allergische Reaktionen aufweisen, was 2,5 Millionen Penicillin-Allergiker bedeutet. Wenn dagegen SCHEIFFARTH (81) HAWKING zitiert, der 1951 noch meinte, daß allergische Nebenwirkungen trotz der wachsenden Bedeutung der Antibiotika verhältnismäßig selten seien, so sieht man im Vergleich zu dem Vorhergesagten die gewaltige Entwicklung in den letzten zehn Jahren, die nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, daß kaum mehr als 20 % des Verbrauchs einer sinnvollen Anwendung und strengen Indikation entsprechen (DENNIG (18)). Verweilen wir noch ein wenig bei SCHEIFFARTH (81), der den Stand der Allergieforschung bis ungefähr 1955 in seinem Artikel verfolgt hat, so schätzt SONCK darin für Norwegen den Anteil der Penicillin-Allergien um 1950 immerhin auf 10 %. SCHUPPLI weist 1951 auf eine merkliche Zunahme gegenüber den Vorjahren hin. Während STORCK (1949) nur 5 % schätzte, nahm KIMMIG (1954, 1. c.) für Penicillin ebenfalls einen Anteil von 8 - 10 % an. COLLINS-WILLIAMS und VINCENT (1954) bemerkten, daß eine Penicillin-Allergie bei Kindern verhältnismäßig viel seltener als bei Erwachsenen sei, die Erklärung dafür findet sich wohl im wesentlichen durch die weitaus größere Seltenheit von Mykosen im Kindesalter (LEWIN und MOSS (1951)). KERN und WIMBERLEY (1953) haben auf Grund 9-jähriger

Erfahrung mit Penicillin-Behandlung 14 verschiedene Reaktionstypen aufgeteilt, davon allein 9 verschiedene Hautreaktionen - einschließlich der Photosensibilisierung durch Penicillin - ferner Periarteriitis nodosa und Lupus erythematoses. Die bemerkenswert hohe Beteiligung der Haut und Schleimhäute erklärt sich - abgesehen von der prinzipiellen Bevorzugung dieser Organe für Allergiemanifestation - im Falle der Penicillin-Allergie in hohem Maße durch seine häufig lokale Anwendung in Salben, Kompressen und in Aerosolen, wie sie unter anderem von LEIBOWITZ (1950), PRIGAL (1950) sowie SIMON (1949) dargelegt wird, und auf die ich in einem anderen Kapitel noch eingehend zurückkommen werde. Vor Applikationen an den Konjunktiven warnt unter anderem EGAN (1951). Daß sie im letzteren Falle sogar besonders gefährlich, das heißt unter allgemeiner Anaphylaxie verlaufen kann, zeigen CARTER und COPE (1954). Wie EVERETT (1951), FEINBERG (1953) sowie CARTER und COPE (1954, 1. c.) an Einzelbeispielen eindrucksvoll gezeigt haben, können die Anaphylaxiereaktionen sogar bei lokaler Applikation an Kieferhöhlen, Bindehaut und Respirationstrakt auftreten. Daß insbesondere auch die intrathekale Applikation von Penicillin gefährlich ist, wird von EPSTEIN, PINKUS und HANSEN (1946), HOEN (1952) sowie BEICKKERT und NOETZEL (1952) mitgeteilt.

1. Symptome

Nach HANSEN (34) ist die häufigste Reaktion nach Penicillin die Urticaria, die nicht selten nach der ersten Verabfolgung meist jedoch um den 8. - 14. Tag nach oder während der Behandlung auftritt. Nach Unterbrechung der Penicillin-Behandlung kann die Urticaria über Wochen, ja sogar Monate bestehen bleiben, was mit der langen Ausscheidungsdauer, besonders nach Depotpräparaten, zusammenhängen kann. Die Penicillin-Urticaria geht häufig mit Quincke-Ödem und Schleimhautbefall an Lippen, Mund und Augen einher. Weniger häufig

sind Exantheme aller Formenkreise, auch hämorrhagische Purpura (CRIEP und COHEN (1951)), meist ohne Thrombopenie; vereinzelt sind Todesfälle unter dem Bild einer exfoliativen Dermatitis verzeichnet. An den Injektionsstellen sind echtes Arthus-Phänomen, hämorrhagische Nekrosen oder auch Ausbildung steriler Abszesse beschrieben (RUBENS (1951)). Häufig ist die Urticaria mit einem mehr oder weniger schweren Krankheitsbild ("Serumtyp") vergesellschaftet, meist in der Trias; Fieber, Gelenkschmerzen/Gelenkschwellungen, Urticaria.

2. Sensibilisierungsmodus

LINDEMAYR und BERKOVEC (53) bezeichnen als Serumkrankheit allergische Erscheinungen, die in der Regel 7 - 10 Tage nach Injektion eines artfremden Serums bei gegen dieses Serum bis zum Zeitpunkt der Injektion noch nicht sensibilisierten Menschen auftreten. Sie fassen ihre Trias nicht so eng und geben statt Urticaria allgemein Hauterscheinungen an; Gelenkschwellungen und Fieber wie bei HANSEN. Dagegen tritt der anaphylaktische Schock meist unmittelbar bzw. in einem Zeitraum von 10 - 15 Minuten nach der auslösenden Injektion ein; er wird durch Präparierung (Sensibilisierung) und Erfolgsinjektion mit artfremden Serum hervorgerufen. Darauf will ich in dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingehen. Beide Reaktionsformen unterscheiden sich durch den Entstehungsmechanismus, es handelt sich um einen "Wettlauf der Antikörperbildung und der Ausscheidung des Antigens" (LINDEMAYR und BERKOVEC (53)). Die Serumkrankheit ist ein Reaktionstyp, der nicht durch das Serum an sich, sondern durch langsame Ausscheidung des Antigens bedingt ist, deshalb kann dieser Reaktionstyp auch nach Injektion von anderen Substanzen als Serum auftreten, z.B. nach Medikamenten. Eine Zunahme dieser Allergieform sieht man bei Verwendung von Depotpräparaten; andererseits sind bei Penicillin-Allergien auch nur "temporär bestehende Sensibilitäten"

bekannt (LINDEMAYR). Lang dauernde Krankheitsbilder werden dadurch erklärt, daß in solchen Fällen das Allergen Penicillin unbeabsichtigt in Form von Käse, Milch - von Kühen, die mit Penicillin behandelt wurden - oder durch Inhalation biologisch verwandter Pilze bzw. deren Vorhandensein an der Haut oder im Innern des Organismus zugeführt wird. RAJKA (76) schreibt - dieses Thema ausführlich zusammenfassend - die rein penicillinbedingte Sensibilisierung wird am meisten durch den Immunmechanismus der Penicillin-Urticaria vom Serumkrankheitstyp unterstützt. Bei dieser häufigsten penicillinallergischen Manifestation bedarf es nämlich keiner vorherigen Sensibilisierung - weder mit Penicillin, noch mit Gruppenallergen enthaltenden Pilzarten - weil hier der Mechanismus völlig analog zur Serumkrankheit ist, wo die sich nach biologischer Latenz entwickelnden Antikörper mit dem restlichen fixierten Serumantigen reagieren. Auch bei der Penicillin-Urticaria vom Serumkrankheitstyp setzt das Depotpenicillin die Antikörperbildung in Gang; sobald diese nach 8 - 10-tägiger Latenz den entsprechenden Grad erreicht und mit dem restlichen Penicillin bzw. Penicillin-Eiweiß-Komplex reagiert hat, zeigt sich der Ausschlag. Einige Verfasser haben nur selten diesen Serumkrankheitstyp beobachtet, der in RAJKA's eigenem Penicillinexanthemmaterial - nicht selten mit hämorrhagischen und bullösen Ausschlägen kompliziert - zu 66 % vorkommt; wahrscheinlich hängt dies auch vom Depotpräparat ab. Die übrigen Hauterscheinungen sind: In 15 % plötzlich einsetzende Urticaria, in 8 % scharlachartiger Ausschlag und in 10 % Kontaktdermatitis. Denjenigen Patienten, bei denen eine Penicillin-Allergie nachweisbar ist, darf das Mittel nicht weiter verabreicht werden! Die Penicillin-Urticaria mag nach Depotpräparaten wochenlang andauern und in eine chronische Urticaria mit wiederholten Rezidiven übergehen; hierbei gesellt sich ihr zumeist eine gastro- oder enterogene Urticaria als spezifischer oder nicht spezifischer Prozeß hinzu (penicillinbedingte Magen-

Darm-Schleimhautallergie (RAJKA, G.)). Vor Penicillininjektionen ist eine genaue Anamnese aufzunehmen. Der erste Kontakt kann oft unbemerkt bleiben; Verwendung von Penicillin als Konservierungsmittel; an ausgekochten Spritzen haftende Penicillinspuren - das Kochen zerstört nämlich die Antigenität des Penicillins nicht; Milch und Milchpräparate - wie schon weiter oben kurz erwähnt - der mit Penicillin behandelten Kühe enthalten dieses Mittel.

a) Sensibilisierung nach Genuß penicillinhaltiger Milch

Dazu äußert sich ZIMMERMANN (106), daß infolge der durch Penicillin behandelten Mastitis der Kuh ein hoher Prozentsatz der amerikanischen Milch penicillinhaltig geworden ist (bis 96 ‰). Er berichtet weiter über vier Patienten, bei denen nach Penicillinbehandlung Urticaria aufgetreten war, und bei denen sich die gleichen Erscheinungen durch die Verabreichung von Molkereiprodukten erneut provozieren ließen. Auf Penicillinasegaben (80000 E Neutrapen i. m.) - ich komme darauf noch ausführlich am Ende dieses Kapitels zu sprechen - verschwanden die Erscheinungen für 4 - 7 Tage, um dann bei erneuter Exposition zu rezidivieren, während sie durch prophylaktische Penicillinasegaben vor der Exposition unterdrückt werden konnten. Bei chronischer Urticaria mit Verdacht auf Penicillin-Allergie - hier ist auch an eine percutane Resorption von Dermatophyten-Antigenen zu denken - erscheint daher die Anwendung von Penicillinase zur Sicherung der Diagnose angezeigt. Die beiden Verfasser BORRIE und BARRETT (5) meinen zu diesem Thema: Seitdem die Erkrankungen des Kuheuters mit Penicillin behandelt zu werden pflegen, ist die Kuhmilch häufig mit Penicillin kontaminiert. Das kann Veranlassung zu Ekzemreaktionen bei penicillinallergischen Personen geben. Sie beschreiben den sehr instruktiven selbstbeobachteten Fall eines solchen durch Milch verursachten Ekzems bei einer 25-jährigen Frau. Epikutantests mit Penicillin verliefen zwar negativ, jedoch zeigte sich im Intrakutan-

test eine hohe Überempfindlichkeit noch auf 1 E/cm^3 . Durch Genuß penicillinhaltiger Milch konnten wiederholt Exazerbationen des Ekzems reproduziert werden. Bei prophylaktischem Zusatz von Penicillinase (etwa 2 cm^3 pro Liter) ließen sich Rezidive jedoch sicher verhüten. Die Verfasser glauben, daß eine solche Prophylaxe aussichtsreicher als der Versuch einer Desensibilisierung ist.

b) "Derivative Allergie"

RAJKA (76) berichtet weiter über eine Frau mit hochgradiger Penicillinfrühreaktion; bei ihr traten Symptome auch dann auf, wenn sie mit ihrem unter Penicillinbehandlung stehenden Mann verkehrte. Bei dieser Gelegenheit gibt HANSEN (35) ein Beispiel für die geringfügigen Größen einer noch überschwelligigen Penicillinmenge und für die Fernwirkung auf Personen, die selbst nicht mit Penicillin behandelt worden sind - "derivative Allergie". Er demonstriert dazu eine Krankenschwester, die über Juckreiz und Urticaria beim Berühren, Waschen, Umbetten usw. von penicillinbehandelten Kranken klagte. HANSEN (35) und seine Mitarbeiter prüften die vorerst noch bezweifelten Angaben durch den Ophthalmotest mit einem Tröpfchen Schweiß von einem unter Penicillinbehandlung stehenden Patienten; 10 Kontrollpersonen reagierten nicht, die Schwester aber positiv mit Konjunktivalinjektion, Chemosis und zirkulärem Ödem.

Bei einem 27-jährigen Mann trat eine urticarielle Reaktion nach der dritten Penicillinspritze auf, die ihm im Frühjahr 1957 wegen seines "entzündeten Halses" gegeben wurde. Im Dezember 1957 erhielt er wegen derselben Krankheit 150000 E Penicillin. Innerhalb von 40 Sekunden fühlte er darauf am ganzen Körper ein brennendes Gefühl und verlor sogar für einige Minuten das Bewußtsein. Clonische Krämpfe für 1 bis 2 Minuten, eine tiefe Zyanose und akute Zirkulationsstörungen traten auf. Der Krankheitsverlauf blieb für einige Tage sehr ernst, es kam wiederholt zu Schockzuständen. Da-

raufhin wurden Anregungsmittel für das Herz und Sauerstoff gegeben. Vom dritten Tag an aufwärts begann der Patient sich besser zu fühlen. "Nach seiner Genesung bemerkte man, daß er Gesichtssödeme entwickelte, wenn in seiner Gegenwart anderen Patienten Penicillin verabreicht wurde" (MEYLER (64)).

Wie hochgradig eine Empfindlichkeit gegen Penicillin werden kann, zeigt eine Beobachtung von BLANTON und BLANTON - zitiert durch FEGELER (23) - an einem Patienten, bei dem sogar die Anwendung von Penicillin-Aerosolen im Nebenzimmer, von denen der Patient nichts wußte, schwerste Überempfindlichkeitsreaktionen auslöste.

Weiter führt FEGELER (23) einen Fall von COLEMAN und SIEGEL an. Hier reichten die Penicillinreste in einer bereits gekochten sterilisierten Spritze aus, um bei dem hochgradig penicillinallergischen Patienten einen schweren anaphylaktischen Schock auszulösen.

Unbemerkter Kontakt wird dadurch erleichtert, daß bei bestehender Penicillin-Allergie - allerdings selten - selbst minimale Mengen, wie z.B. das in der Poliovakzine vorhandene Penicillin von 0,003 E/ml Symptome auszulösen vermag.

3. Hautsensibilisierende und anaphylaktische Antikörper

Es ist zu beachten, daß bei Penicillin-Allergie ein hautsensibilisierender und ein anaphylaktischer Antikörper mitwirken, die für die schweren klinischen Symptome verantwortlich sind; außer ihnen nimmt man noch einen 3. präzipitierenden Antikörper an, der arthusartige Reaktionen zu bewirken vermag. Im Serum einzelner penicillinbehandelter Kranker befinden sich Antikörper, die mit Hilfe von penicillinbeladenen Erythrocyten durch Hämagglutination und Hemmungstest nachweisbar sind. Es gibt auch Penicillinantikörper von anti-antibiotischer Wirkung. In schweren Fällen ist die Provokationsprobe nicht durchführbar (RAJKA, E. (76)).

4. Gefährdung der mit Penicillin arbeitenden Personen

Kontaktekzem kommt vor allem bei Penicillinarbeitern, Ärzten und beim Pflegepersonal vor. NEGULESCU, SPERANTA und MARCULESCU (69) berichten über Arbeiter in Penicillinbetrieben, die mit Penicillin in verschiedenen Herstellungsstufen in Berührung kommen. Bei ihnen wurden trockene erythematöse Dermatosen des Gesichts und der unbedeckten Körperpartien, vor allem juckende Erytheme der Augenlider, Pharyngitis und lentikuläre Mundschleimhautläsionen beobachtet. Aber nur bei 2 Patienten - einer 34-jährigen Frau mit erythemato-squamobullösen Erscheinungen der Hände und einer 19-jährigen Arbeiterin mit gleichartigen Veränderungen an den Händen und Lidern - konnten positive Kutisreaktionen mit Penicillin und dessen Zwischenprodukten das Antibiotikum als pathogene Noxe nachweisen. NASTASE und MUNTEANU (68) sahen erythemato-squamöse Eruptionen an unbedeckten Körperstellen bei 7 Arbeiterinnen einer Penicillinfabrik. Die Epicutantestungen mit Penicillin waren in 2 Fällen positiv und zwar im Herd stärker als an der gesunden Haut. Bei den beiden Frauen und in einem weiteren Fall fielen auch die Intracutantests positiv aus. Die beiden Autoren sind der Ansicht, daß es sich nicht um allergische, sondern um toxische Kontaktdermatosen handelt.

5. Allergieerscheinungen nach äußerlicher Penicillin-Anwendung

Aber auch nach äußerlicher Anwendung von Penicillin in Form von Salben und Puder kommt bei den Kranken selbst Kontaktekzem vor. Nach HANSEN (34) betragen die Sensibilisierungen durch Selbstbehandlung infolge lokaler Anwendung, bei der dem Penicillin ein besonders hoher sensibilisatorischer Index zukommt, nach den verschiedenen Angaben der Literatur 5 - 11 %. Am Krankengut des San Galliano-Spitals in Rom weisen BUSINCO, GRANELLI, GAFFI und

GERACI (8) nach, daß die allergische Dermatitis infolge lokaler Anwendung des Penicillins in Form von Wundpulver und Salben von 1955 - 1957 in jedem Jahr um 100 Fälle zunahm. Im Jahre 1955 wurden im Spital 206 Fälle von allergischer Dermatitis beobachtet - davon 40 (19,4 %) durch Penicillin - während es im Jahre 1956 schon 274 waren - davon 67 (24,4 %) durch Penicillin - und im Jahre 1957 sogar 356 - davon 78 (21,9 %) durch Penicillin.

Einen besonderen Fall schildert YAFFEE (105). Er berichtet über einen 22-jährigen Patienten, der nach einer Hautabschürfung am Bein mit Penicillin-Salbe behandelt worden war. Einige Tage später entwickelte sich ein schweres Erythema multiforme mit kokardenförmigen Papeln und Blasen über den ganzen Körper, auch an Handtellern und Fußsohlen. Der schwere Zustand wurde durch Terramycin als Infektionsschutz und intravenöse ACTH-Gaben beherrscht.

FEGELER (23) beobachtete lediglich nach Streptomycin noch häufiger Kontaktekzeme als nach Penicillin. Nicht selten sind jedoch nach lokaler Behandlung mit Penicillin Schleimhautentzündungen oder Dermatitiden. Über Conjunctivitis und Blephoritis nach Behandlung mit Penicillintropfen oder Penicillinsalben wurde bereits 1944 von PYLE und RATTNER berichtet. Oft kommt es dabei gleichzeitig zu einem Ekzem in der Augenumgebung.

6. Unverträglichkeitserscheinungen nach peroraler Penicillingabe

Veränderungen an Schleimhäuten (Stomatitis, Glossitis und Vulvovaginitis) nach Penicillintabletten sind dagegen nach GOLDMAN, SUSKIND und FRIEND nur teilweise als allergisch bedingt aufzufassen. Sie können auch Folgen einer Änderung in der physiologischen Zusammensetzung der Schleimhautflora durch die antibiotische Behandlung sein. Das gleiche

gilt für die unter Aerosolbehandlung auftretenden lokalen Nebenwirkungen (Pharyngitis, Tracheitis, Laryngitis). Gelegentlich sind sie begleitet von einer Kontaktdermatitis in der Umgebung des Mundes (HOLLER, KÜMER, KOHLERT und KÖPF zitiert durch FEGELER (23)). Während bei DENNIG (18) die Quote allergischer Nebenreaktionen bei peroraler Verabfolgung von Penicillin nur bei etwa 0,1 % liegt, führen nach HANSEN (34) das Lutschen von Penicillintabletten wie auch Penicillin als Aerosol in 15 % (HANSEL (1949)) zu allergischen Erscheinungen wie Stomatitis, Rhinitis, Asthma, Dermatitis usw. Der Schleimhautkontakt scheint auch eine Sensibilisierung zu erleichtern. Als Beispiele für allergische Reaktionen nach peroraler Verabfolgung von Penicillin möchte ich zunächst KRAPIN (46) anführen, der über einen 59-jährigen Mann berichtet. Bei diesem traten nach peroraler Einnahme von Penicillin bei Halsschmerzen bereits nach 2 - 3 Minuten allergische Erscheinungen auf, welche sich zu Gesichts-, Lungenödem und Blutdruckabfall auf 50/30 mm Hg steigerten. Nach Injektion von Adrenalin und ACTH wurden sekundenlang tonische Krämpfe mit retrograder Amnesie beobachtet. Nach weiterer Behandlung mit ACTH, Penicillinase und Prednisolon peroral erfolgte völlige Heilung. Diese Therapie wird als lebensrettend angesehen.

KULL (48) beschreibt zwei Fälle, die wegen Sycosis barbae zunächst nach intramuskulär angewendetem Penicillin eine Urticaria und nach einem Sycosis-Rezidiv Penicillintabletten bekamen; etwa 1/2 Stunde später entwickelten sich bei beiden Urticaria-Rezidive. Ein anderer Fall wird von REISMANN, ROSE, WITEBSKY und ARBESMAN (79) ausführlich geschildert. Bei einer 27-jährigen Frau, die 10 Minuten nach Einnahme von Penicillintabletten (mit 50000 E) eine generalisierte Urticaria bekommen hatte, wurde 2 Monate später eine neuerliche Penicillinbehandlung wegen einer bakteriellen Endokarditis mit Septicämie notwendig. Die Patientin reagiert im Intracutantest bis zur Verdünnung

von 100 E/cm^3 und zeigt eine schwach positive Hämagglutination auf Penicillin. Als Therapie wurde eine Desensibilisierung mit Penicillin G erfolgreich durchgeführt. Der Intracutantest wurde negativ, der Hämagglutinationstest zunächst stark positiv, später ebenfalls negativ. Zwei Monate nach ihrer Entlassung trat ein Urticariarezidiv 10 Minuten nach Einnahme einer Penicillintablette auf. BOYD, BROUGHTON und JAMES (6) konnten in tierexperimentellen Untersuchungen beweisen, daß das Penicillin auch bei oraler Anwendung in einer klinisch zu beachtenden Größenordnung toxisch wirken kann. Die bisher nur nach Injektionen beobachteten Zwischenfälle zeigen klinisch und pathologisch - anatomisch eine auffallende Ähnlichkeit mit den Befunden der Verfasser bei der oralen Penicillin-Intoxikation von Ratten und Mäusen.

Daß auch das Penicillin als Aerosol allergische Nebenerscheinungen bewirken kann, zeigt KIMMIG (44) an einer 64-jährigen Hausfrau. Familienanamnese war ohne Befund. Die eigene Anamnese ergab häufige Infektionskrankheiten wie Zahnwurzelvereiterungen, Appendicitis, Otitis media und Nierenbeckenentzündung. Nach Cholecystektomie hatte sie einen Lungeninfarkt bekommen. Wegen stärkeren Hustens wurden ihr Penicillin-Inhalationen verordnet, danach trat ein stark juckendes Exanthem auf. Klinischer Befund: Düsterrotes, morbiliiformes, teilweise urticarielles Exanthem über das gesamte Integument. Besonders starker Befall von Gesicht, Streckseiten der oberen Extremitäten und Umschlagfalten. Nach Extraktion eines entzündeten Zahnes sprach die Patientin gut auf Prednison und Calcistatin an.

7. Testmethoden und ihre Ergebnisse

Um nun festzustellen, ob es sich bei den Nebenerscheinungen um allergische Reaktionen handelt, gibt es mehrere Testmöglichkeiten, von denen ich einige an den betreffenden Stellen schon erwähnt habe. RAJKA, E. (76) hält z.B.

beim Kontaktekzem bei Penicillinarbeiten, Ärzten und beim Pflegepersonal die Epikutanprobe für zuverlässig; bei der Druck-Läppchenprobe gab es noch weniger Versager. Bei urticariellem usw. Ausschlag ist zuerst die Skarifikationsprobe, sodann die Intrakutanprobe mit geringen Penicillinmengen (100 - 500, fallweise sogar mit nur 5 - 10 E) durchzuführen. NILZÉN betont die Wichtigkeit geringer Dosen, z.B. ist bei Benzylpenicillin die richtige Menge 100 E, denn auf höhere Dosen können schon selbst normale Personen reagieren. Die Hautproben stimmen jedoch öfters nicht mit den klinischen Symptomen überein. Auch beim Urticaria-kranken mag die Epikutanprobe - insbesondere in der FERNSTRÖM'schen Modifikation, sowie in Dermatitisfällen die intrakutane Frühprobe - positiv sein. Die Koexistenz beider Arten, d.h. des Früh- und des Spättyps, und ihre Kombination miteinander sind somit in der Penicillinallergie genauso vorhanden, wie in den übrigen Arzneimittelallergien. Aus dem Krankenmaterial von RAJKA, E. (76) war die Hautprobe von 551 geprüften penicillinallergischen Fällen - in der Mehrzahl von urticariell-erythematösen Charakter - 261 mal (47 %) positiv, darunter wiesen 130 (also die Hälfte) eine positive Früh- und 176 eine Spätreaktion auf. Nach RAJKA, jr. und VINCZE sind in Serum bzw. mit in Gammaglobulin inkubierten Penicillin häufiger positive Reaktionen zu erzielen. Eine negative Probe schließt daher das Bestehen einer Penicillin-Allergie nicht aus. Nach negativem Skarifikationstest angewandtes intrakutanes Penicillin löste sogar schweren Schock aus. Mit den in den Penicillinpräparaten vorhandenen sonstigen Stoffen, vor allem mit Procain sind - zur Ausschaltung einer eventuellen Procainsensibilisierung - die Hautproben gleichfalls durchzuführen. Es kommt vor, daß die Allergie gleichermaßen gegenüber Penicillin und Procain besteht. Von 537 Kranken mit Ausschlägen nach Penicillinbehandlung reagierten bei RAJKA, E. (76) 54 auf Procain, darunter 29 auch auf Penicillin. Bei 25 bestand also allein eine

Procainallergie, diesen wurde somit Penicillin nicht untersucht. Orale Präparate enthalten zuweilen auch Chinin. Passive Übertragungen geben noch seltener Aufschluß als die Hautproben: Von 188 überprüften Fällen war nach RAJKA, E. (76) die direkte Prausnitz-Küstner-Reaktion 41 mal (22 %), die innere P-K-Reaktion bei 254 Fällen 48 mal (19 %) einwandfrei positiv, beide stehen daher etwa im gleichen Verhältnis. Mit Penicillin in Gammaglobulin inkubiert wurde nach RAJKA, G. und VINCZE in 50 % positive Übertragung erzielt. Das Penicillinreagin ist thermolabil. Gelegentlich ist die umgekehrte passive Übertragung mit Fernauslösung und auch die URBACH'sche Übertragung positiv. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die passive Übertragung eventuell erst 1 - 2 Wochen nach dem allergischen Schock positiv wird. Zum vorherigen Nachweis der Penicillin-Allergie ist die Bestimmung des thrombopenischen Index aussichtsreicher; diese zeitigt in der Mehrheit der Fälle ein positives Ergebnis. Nach intrakutaner Anwendung von Penicillin beobachteten RAJKA, E. (76) und seine Mitarbeiter binnen einer Stunde eine mehr als 20 - 30 %ige Thrombozytenabnahme. Die Reaktion ist spezifisch und mag selbst bei negativer Hautprobe positiv ausfallen. Einige Testergebnisse anderer Autoren mögen das Kapitel Hauttests abschließen.

CHEN (12) erhielt im Intracutantest 31 von 32, im Scratchtest und epicutanen Lappchentest 21 von 29 und im Conjunctiven-Test 19 von 27 auf Penicillin positive Fälle. 10 zuvor im Intracutantest negative Personen wurden 3 Tage bis 12 Wochen nach Auftreten klinischer Symptome einer Penicillin-Überempfindlichkeit positiv, davon 6 innerhalb zweier Wochen. Gleiche Verhältnisse wurden beim Scratch- und Conjunctiven-Test beobachtet. Im epicutanen Lappchentest waren 10 zuvor negative Personen spätestens 1 Jahr nach den ersten klinischen Erscheinungen positiv. Bei Verlaufskontrollen bis zu 4 Jahren blieben 9 Personen nach

intrakutaner Testung positiv, davon 6 im Testausfall qualitativ identisch, bei 4 war der Reaktionsausfall negativ oder abgeschwächt. Im Scratch- und Conjunctiven-Test blieben im Verlauf von 4 Jahren 9 Fälle positiv, 2 waren negativ, 2 weitere zunächst noch positiv, dann negativ; im epicutanen Lappchentest blieben nach 4 Jahren 7 von 13 Fällen positiv. Positive Testausfälle im Intracutantest fanden sich bei 5 von 11 Personen auf eine Penicillinlösung von 10000 E/cm^3 und bei 4 von 25 Personen auf eine Penicillinlösung von 100 E/cm^3 .

Hitzedestruiertes Penicillin lieferte bei 21 zuvor mit positivem Ergebnis Getesteten nur negative bzw. stark abgeschwächte Reaktionen. Passive Übertragungsversuche wurden bei Patienten, die im Intracutantest ++ (Größe der Testreaktion 6 - 9 mm) und stärker positiv reagierten, in 13 von 21 Fällen mit positivem Ergebnis durchgeführt. Der Übertragungsversuch gelang in der Mehrzahl der Fälle 2 Monate nach dem Auftreten klinischer Erscheinungen. Bei Verlaufskontrollen bis zu 4 Jahren war der Übertragungsversuch in 4 Fällen negativ, 3 mal schwächer positiv und 5 mal in gleicher Intensität positiv. Im Verlauf der Untersuchungen kam es einmal zu einem anaphylaktischen Schock und 4 mal zu geringen Überempfindlichkeitserscheinungen.

In einer weiteren Abhandlung überprüfte CHEN (13) 382 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, 16 mit Penicillin-Allergie (Urticaria) und 102 gesunde Personen (Ärzte und Schwestern). Der Scratch-Test verlief bei allen einschließlich der Fälle mit Penicillin-Allergie negativ. Im Intracutantest mit Penicillin 1000 E/cm^3 reagierten 3 % der nichtallergischen und 31,2 % der penicillinallergischen Personen schwach positiv. Die Reaktionsausfälle auf Penicillin 10000 E/cm^3 waren stärker, +++- und ++++-Reaktionen kamen jedoch nie vor. Bei Patienten mit Dermatophytie, Lungen-Tbc und Bronchialasthma wurden gehäuft positive Reaktionsausfälle beobachtet. Die Zahl positiver Tests lag

beim protrahierten Intracutantest etwas höher als oben angegeben. Nach Testung mit hitzedestruiertem Penicillin waren von 45 zuvor positiven Fällen 43 negativ, einer fraglich und einer positiv.

Selbst bei einwandfreien Fällen von allergischen Penicillinreaktionen können Haut- und Conjunctival-Tests bisweilen negativ ausfallen. Andererseits können solche Proben schon durch Applikation von 5000 E/ml nach Skarifikation der Haut schwere anaphylaktische Reaktionen auslösen. MALLÉN und ORTIZ (55) suchten deshalb nach einer Methode, Penicillin-Überempfindlichkeiten serologisch zu diagnostizieren. Sie fanden, daß Erythrocyten, die mit Penicillin über diazotiertes Bendizin gekoppelt sind, durch Seren von Patienten mit Penicillin-Allergie agglutiniert werden, wenn Antihumanoglobulin-Kaninchenserum zugesetzt wird. Seren von Patienten, die Penicillin reaktionslos vertragen, weisen keine ähnlichen agglutininierenden Eigenschaften auf. Allerdings kam auch bei Seren von Patienten mit Schocksyndromen nach Penicillin keine Agglutination zustande.

Nicht selten werden nach SEELIGER (86) auch Antigene, die primär für die Durchführung von Intracutanproben bestimmt sind, zu serologischen Untersuchungen benutzt, vor allem für die Komplementbindungs- und Präcipitationsreaktion. In der Regel werden dabei Hauttest-Antigene bei serologischen Untersuchungen in beträchtlich höheren Konzentrationen verwandt, als es für Intracutanreaktionen üblich bzw. zweckmäßig ist.

Über Versuche zur Herstellung eines adäquaten Allergens für diagnostische Zwecke in Fällen von Urticaria des Serumkrankheitstyps - ich kam kurz bei dem betreffenden Kapitel darauf zu sprechen - mit kristallinem Penicillin kombinierten Humanserum und Penicillin kombiniert mit γ -Globulin berichtet RAJKA, G. jr. (77). Penicillin mit γ -Globulin gab bei 34 von 40 Fällen positive intracutane Tests, die in über 3/4 der Fälle mit Hautreaktionen einhergingen. Pseudo-

positive Reaktionen wurden nicht beobachtet. 9 von 18 passiven Übertragungsversuchen zeigten positive, 4 zweifelhafte Reaktionen. Dagegen zeigten die Kristallinkombinationen mit Humanserum nur 2 positive und eine zweifelhafte Reaktion. Erklärung von penicillinallergischen Phänomenen durch Annahme einer Penicillin-Protein-Kombination sieht RAJKA, G. jr. (77) in:

1. der verlängerten Latenz allergischer Symptome, speziell der Urticaria,
2. dem Vorkommen von Formen des Serumkrankheitstyps,
3. dem negativen Ausfall bei dermale Test und passiver Übertragung mit kristallinem Penicillin,
4. dem verlängerten Verlauf einiger Penicillin-Urticaria-Fälle (Zusammentreffen mit gastrointestinalen Allergenen),
5. den verstärkten allergischen Erscheinungen bei Zusammentreffen von Penicillin und gewissen anderen Drogen.

Die bereits erwähnten Verfasser REISMANN, ROSE, WITEBSKY und ARBESMAN (79) geben eine kurze Zusammenstellung über das Ergebnis von Hauttests und Hämagglutinationsproben bei Fällen von Penicillin-Allergie. In 6 von 7 Fällen mit anaphylaktischen Reaktionen fanden sie im Intradermaltest oder bei passiver Übertragung positiven Reaktionsausfall. Hämagglutinationstests waren in 23 von 76 Fällen positiv (zur Kontrolle in keinem von 99 Fällen, die nie Penicillin erhalten und in 7 von 133 Fällen, die Penicillin ohne Reaktion erhalten hatten). Eine Übereinstimmung zwischen hämagglutinierenden Antikörpern und hautsensibilisierenden Antikörpern bestand nicht. Tests mit verschiedenen Penicillinsorten zeigten mit dem Serum penicillinallergischer Patienten nach der Methode von Prausnitz-Küstner ausgeprägte Gruppenallergie. Der diagnostische Beweis des antigenen Faktors bei einer

Antibiotikaallergie wird auch bei SCHEIFFARTH (81) in der üblichen Weise durch Kutandiagnostik und serologische Reaktion geführt. Im allgemeinen begnügen sich die Autoren mit der Kutandiagnostik, obgleich sich hier dem weniger Erfahrenen die bekannten Schwierigkeiten bieten. Amerikanische Autoren bevorzugen die Hautscarifikation (scratch-test) sowie die Lappchenprobe (patch-test). HANSEN bevorzugt neben dem einfachen Kutantest in der Modifikation seines Schülers SCHWARTZ den Prausnitz-Küstner-Test als verlässliche Methodik. Serologische Methoden sind verhältnismäßig selten in diesem Zusammenhang angewandt worden. MALLEN, SALAZAR und CUELLAR (1949, 1. c.) haben in 14 von 15 Fällen einer Penicillin-Allergie eine positive Agglutinationsreaktion unter Verwendung von Kolloidium und amorphem Penicillin als Antigen gesehen. Die bereits erwähnten Untersuchungen von SCHEIFFARTH, BERG und MERCK (1953, 1. c.), welche in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz ihrer Penicillin behandelten Fälle positive Präzipitinreaktionen sahen, wurden nach der Methode von CANNON und MARSHALL durchgeführt. Nach Untersuchungen von SCHEIFFARTH (81) und Mitarbeitern eignet sich im vorliegenden Zusammenhang auch die bekannte Erythrozytenagglutinationsreaktion von MIDDLEBROOK (1948, 1. c.) in der Modifikation von BOYDEN (1951, 1. c.) zum Antikörpernachweis, vor allem zur sicheren Unterscheidung einer Gruppenantigenität gegen Mykosen oder gegen Novocain und verwandte Stoffe.

Viele Autoren haben nun in den letzten Jahren ihre Testergebnisse veröffentlicht.

Das Untersuchungsgut von VELLAR (96) besteht aus 500 Patienten, die klinisch oder poliklinisch im Juni bis Oktober 1957 untersucht wurden. Sämtliche Tests wurden intrakutan am Unterarm durchgeführt mit 1000 bis 10000 E kristallinischem Penicillin neben einer Vergleichsquaddel mit physiologischer Kochsalzlösung. 155 (31 %) der Patienten

ten gaben an, früher allergische Manifestationen gehabt zu haben, 345 (69 %) nicht. Von der Gesamtzahl der Patienten waren früher 355 (71 %) mit Penicillin behandelt worden. Die Verteilung zeigte, daß 121 (78 %) der Allergiker früher Penicillin erhalten hatten, während 234 (67,7 %) der Nichtallergiker mit Penicillin behandelt worden waren; die Differenz ist statistisch signifikant. Unspezifische Reaktionen wurden in keinem Fall gesehen.

KLEINE-NATROP (45) testete 500 Angehörige eines Antibiotika-Betriebs, und eine entsprechende Kontrollreihe in einem Fabrikbetrieb anderer Produktionsrichtung wurde epicutan mit Antibiotika getestet. Die gesamte Sensibilisierungsquote betrug bei den beruflich Exponierten 8 % und bei der Vergleichsreihe 3,8 %; im einzelnen für Penicillin 6,2 % bzw. 2 %, Streptomycin 2,6 % bzw. 1,2 %, Tetracyclin 1,0 % bzw. 0,8 % und für Tyrothricin-Xanthocillin 0,2 %. Beruflich kommen 6 % und außerberuflich 3,2 % Sensibilisierungen gegen mehrere Antibiotika vor: Penicillin und Streptomycin 1,6 % bzw. 0,2 %; Penicillin und Tetracyclin 0,2 % bzw. 0 %; Streptomycin und Tetracyclin 0 % bzw. 0,2 % und Tetracyclin und Tyrothricin-Xanthocillin 0,2 % bzw. 0 %.

An 133 Arbeitern einer Penicillin-Fabrik wurden von GÖNCZÖL und BARTHA (31) mit 100 E Penicillin und mit 1 % Novocain i.c. sowie mit Sporensuspension des *Penicillium notatum* epikutane Hautproben durchgeführt. Positive Reaktionen wurden auf kristallisiertes Penicillin in 4, auf Novocain in 2 und auf Sporensuspension in 2 Fällen festgestellt. Außerdem war in 6 Fällen, die hauptsächlich bei der feineren Aufarbeitung tätig waren, ein Arbeitsplatzwechsel wegen Penicillin-Überempfindlichkeit notwendig.

FERNSTRÖM (27) prüfte 21 Patienten mit Penicillin-Allergie mit 6 verschiedenen Penicillinpräparaten. Er macht dabei mehr allgemeinere Aussagen und stellt als Diagnose hauptsächlich Urticaria und Ekzem, dazu je ein Fall von Periarteriitis nodosa und Erythema nodosum fest. Angewendet wurde die intracutane,

epicutane und die Scratch-Testung, außerdem einige Male Thrombozyten-Zählung nach Provokation. Nach 72 Stunden erscheint das Ablesen wichtiger zu sein, da nach 48 Stunden erst wenige Reaktionen sichtbar geworden waren. Bei Patienten mit Urticaria war die Reaktion beim ersten Ablesen am stärksten. Wesentlich war die Technik beim epikutanen Test: Der Druck-Läppchentest hatte mehr positive Reaktionen als der gewöhnliche Läppchentest.

8. Geringe Penicillin-Allergie bei Kindern

Da Kinder weit weniger penicillinallergisch sind als Erwachsene, nimmt es nicht wunder, daß von den 391 Kindern, die von METHESON und LAWRENCE (59) auf Penicillin-Überempfindlichkeit getestet wurden und wiederholt therapeutisch Penicillin erhalten hatten, 390 Kinder negative Hauttests aufwiesen. Eine Procain-Allergie konnte bei allen Kindern ausgeschlossen werden. Eine andere Gruppe von Kindern, die nach Penicillininjektion schwere allergische Reaktionen gezeigt hatten, wurde ebenfalls getestet und folgendes Ergebnis erhalten: 3 Kinder mit positivem Skarifikationstest, 2 Kinder mit positivem Intracutantest; bei einem Kind waren alle Hauttests negativ. Ein negativer Hauttest, so folgern die Verfasser, schließt weder das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen noch serumkrankheitsähnliche Symptome aus. Es kann sogar zu anaphylaktischen, schockähnlichen Zustandsbildern kommen, nachdem vorangegangene Penicillininjektionen ohne Reaktionen vertragen worden waren. Die eben vertretene Aussage, daß Kinder nur sehr selten allergische Reaktionen gegen Penicillin zeigen, wird durch HANSEN (34) bestätigt. Er schreibt in seinem Allergielehrbuch, daß die etwa zu 2/3 erfolgende diaplazentäre Passage des Penicillins - bisher wenigstens - ohne wesentliche Bedeutung für die Sensibilisierung zu sein scheint; denn es ist auffällig, daß Kinder und Kleinstkinder selten

allergische Erscheinungen gegen Penicillin zeigen, was mit der geringen Anzahl positiver Trichophytinreaktionen im Kindesalter in Einklang steht (LEVIN, MOSS (1951)). Unter 18000 Patienten einer Kinderklinik und 82000 ambulant penicillinbehandelten Kindern wurden nur 3 sichere Penicillin-Allergien beobachtet, 5 wahrscheinliche, jedoch kein anaphylaktischer Schock. Nach KUNDRATITZ (1952) beträgt die Quote der Penicillinallergien bei Kindern weniger als 1 %.

9. Die Haut als Hauptangriffspunkt der Allergie

Neben Auftreten von örtlichen Schmerzen bei der Einspritzung der verschiedenen Penicillinpräparate kann es zu den beschriebenen Allgemeinerscheinungen und Unverträglichkeiten kommen. Es finden sich die auch von der Sa-Bi-Behandlung her bekannte Herxheimer'sche Reaktion, fieberhafte Zustände, Darmstörungen, periphere Neuritiden, nitroide Krisen, Zeichen von Avitaminose, Metrorrhagien, Hauterscheinungen verschiedenster Art - vom leichten Erythem bis zur schwersten Erythrodermie - und Erscheinungen von Unverträglichkeit allgemeiner Art wie Übelsein, Schwindel, Erbrechen, Ohnmachten u.a. Bei Auftreten einer Herxheimer'schen Reaktion kann man wie bei Salvarsan mit den Dosen heruntergehen. Schwieriger ist es, wenn eine Sensibilisierung auftritt (DE GREGORIO (16)).

Die allergischen Nebenwirkungen des Penicillins nehmen nach KUSCHINSKY (50) nicht allein mit den Jahren - von 2 % im Jahre 1943 bis 10 % im Jahre 1957 - zu, außerdem nehmen sie nach wiederholter längerer Penicillin-Anwendung auch prozentual deutlich zu, nämlich 0,9 % nach der 1. Medikation, 1,6 % nach der 2. und 3,6 % nach der 3. Verabreichung. Das Gros aller Penicillin-Allergien manifestiert sich an der Haut. Häufigste Form ist wie gesagt die Urticaria bzw. das Erythema nodosum oder Erythema multiforme-artige Exanthem. Außerdem werden bullöse Exantheme und verein-

zelt exfoliative Dermatitis mitgeteilt. Dies waren Antworten auf parenteral bzw. enteral oder in Form des Aerosols zugeführtes Penicillin. Kontaktdermatitiden sind lokale Erscheinungen, die bereits ausführlich besprochen wurden, sie entstehen durch äußerlich einwirkendes Penicillin. KUSCHINSKY (50) vertritt die Ansicht, daß 20 % aller Penicillin-Allergien durch lokale Applikation auf die Haut bzw. durch Inhalation des Aerosols zustandekommen. Sensibilisierung durch parenterale Zufuhr in Form der Depot-Penicilline ist die nächsthäufigste Form der Allergisierung, während bei der peroralen Zufuhr der Penicilline die geringsten Sensibilisierungserscheinungen gefunden werden. Er warnt vor der möglichen Gefährlichkeit der Hauttestung. Zu den Testergebnissen selbst bemerkt er, daß nur ihr positiver Ausfall beweisend ist. Der negative Ausfall spricht jedoch nicht unbedingt gegen eine Penicillin-Allergie. Vom Prausnitz-Küstner-Versuch rät er ab wegen seiner möglichen anaphylaktischen Reaktionen.

10. Darstellung und Diskussion des Patientenmaterials

An der Dermatologischen Klinik in Zürich fanden KAISER und STORCK (42) von 1958 - 1962 41 Fälle (100 %) von Penicillin-Überempfindlichkeit. In der folgenden Tabelle werden diese Fälle eingehend untersucht.

Frühere Penicillin-Behandlung:

ja 14 (34 %) nein 5 (12 %) nicht bekannt 22 (54 %)

Erscheinungen:

<u>Urticaria</u>	<u>Maculöses Exanthem</u>	<u>Ekzem</u>	<u>Schwindel</u>
27 (68 %)	7 (17 %)	6 (14,5 %)	1 (2,5 %)

Intervall bis zum Auftreten von Erscheinungen:

bis 2 Stunden	1-2 Tage	7-14 Tage	nicht bekannt
4 (10 %)	8 (19 %)	22 (54 %)	7 (17 %)

Positive Testresultate: 32 (78 %);

Negative Testresultate: 9 (22 %);

Verteilung der positiven Tests: (mit Penicillin, Procain
o. beiden)

epicutan	Scratch	epicutan + Scratch
11 (27 %)	17 (41 %)	4 (10 %)

Über ihre Erfahrungen an 600 Fällen von Penicillin-Allergie berichten BOLGÁR, FEHÉR, TÖRÖK und RAJKA, E. (3). 66 % waren vom Typ der Serumkrankheit und 15 % vom Typ der sofort auftretenden Urticaria. Das gleichzeitige Bestehen einer Hautmykose - was in einem eigenen Kapitel noch ausführlich zu behandeln sein wird - bei 73 % der Erkrankten wird besonders hervorgehoben. Die entsprechenden Hautproben erwiesen sich in über 50 % der Fälle als ein verlässliches Diagnosticum.

Aus einer Zahl von 70 im Verlauf von 3 Jahren beobachteten Fällen stellt VUKOBRATOVIC (99) folgende Reihenfolge der gesehenen Krankheitsbilder auf: Dermatitis; Ekzem; Schleimhautveränderungen (Enantheme); Conjunctivitiden, Quincke-Ödem, Bronchialasthma, Medikamentfieber und Thrombocytopenie. Unter den Medikamenten stand Penicillin mit 35 % an erster Stelle.

POZEN (74) gibt einen Bericht über 14 Patienten mit Komplikationen nach Penicillintherapie. Unter diesen befanden sich 6 mit Urticaria; eine tödlich verlaufene, schwere, bullöse Toxikodermie; eine schwere Dysbacillämie; toxische Krisen und allergische Dermatitiden. Erwähnenswert ist auch hier, daß von den 14 Patienten 8 eine Epidermophytie hatten.

Bei den insgesamt 150 Fällen von Arzneimittelallergie wurde in 100 Fällen von LJALJEVIC (54) eine Penicillin-Allergie festgestellt. Die allergischen Symptome traten dabei meist erst nach wiederholter Medikamentenanwendung auf. Von den allergischen Symptomen standen auch hier diejenigen der Haut im Vordergrund: Juckreiz, Erytheme, Urticaria, Quincke-Ödem; dann folgen kardiovaskuläre und Symptome am Respirations- und Intestinaltrakt. In 80 % der Fälle wurden positive Hauttests gefunden.

Die örtlichen Schmerzen nach Penicillininjektionen können sogar in Abszesse ausarten. VOTIN und KÓS (98) berichten über den Zusammenhang von Penicillinüberempfindlichkeit und durch Penicillininjektionen verursachten Abszessen. Von 30 nach Penicillininjektion aufgetretenen Abszessen waren 27 steril. Penicillinallergisch waren 17 Patienten. Das Auftreten der Abszesse bei Überempfindlichkeit wird durch die starke lokale Reaktion des Gewebes erklärt.

STAVA, TRAPL und SONKA (88) lassen sich ausführlich über zwei Fälle von schwerer Penicillin-Überempfindlichkeit aus:

Fall 1: Bei einem 14-jährigen Mädchen wurde wegen einer Pyodermie im Nacken eine lokale Umspritzung mit Penicillin durchgeführt. Am folgenden Tag trat ein breithartes Infiltrat, Erosionen im Nacken und am Rumpf papulovesikuläre Effloreszenzen auf. Es wurde weiter mit Penicillin behandelt und wegen Verschlechterung des Zustandsbildes zusätzlich Chloromycin später Streptomycin verabfolgt. Trotzdem verschlechterte sich der Zustand weiter. Im Blutbild bestand eine Leukozytose von 17700, eine Eosinophilie von 28 %, die sich sogar bis zu 60 % steigerte. Eine Probeexcision ergab eine eosinophile Phlegmone der Haut mit Charcot-Leydenschen Kristallen. Nach Absetzen der Antibiotika und der Cortison-Therapie erfolgte eine rasche Heilung der tiefen Nekrosen ohne Hinterlassung von Narben.

Das Krankheitsgeschehen wird als Arthus'sches bzw. Sanarelli-Schwartzmann'sches Phänomen aufgefaßt.

Fall 2: Es handelte sich hier um einen Arzt, der in der Anamnese das gelegentliche Auftreten mykotischer Ekzeme (Soor) angab. Eine lokale Penicillin-Applikation führte bereits zu Chemosis der Conjunctiva und zu Gesichtsekzem. Eine wegen Hidrosadenitis axillaris erfolgte Umspritzung mit Eigenblut, Penicillin und Streptomycin zeitigte ein breithartes Infiltrat, weswegen die Penicillin-Verabfolgung fortgesetzt wurde. Anschließend traten eine ausgedehnte Dermatitis, Atem- und Schluckbeschwerden sowie eine Urethritis mit dickem Sekret (Eosinophilie) auf. Im Blutbild bestand gleichfalls eine Eosinophilie, außerdem Leukozytose und Linksverschiebung. Nach Absetzen von Penicillin und Verabreichung von Antihistaminika erfolgte eine rasche Heilung. Das Krankheitsgeschehen wird als Sensibilisierung durch vorausgegangene Soor-Infektion aufgefaßt.

Es wird von DIEM und SCHNYDER (19) über eine Patientin berichtet, die wegen eines Furunkels in der Nasolabialgegend Penicillin erhielt (3 Tage je 600000 E). 10 Tage nach Beginn der Penicillinbehandlung trat ein generalisiertes Exanthem mit toxischen Allgemeinerscheinungen auf, die nach Cortison in wenigen Tagen wieder zurückgingen. Epicutantests mit Penicillin und Procain blieben negativ. Ähnliche Erscheinungen konnten einige Jahre vorher bei der eineiigen Zwillingschwester nach Penicillinbehandlung festgestellt werden. Es läßt sich nicht entscheiden, ob eine zufällige Konkordanz oder ob ein erbliches prädisponierendes Moment das Manifestwerden einer primären Penicillin-Allergie begünstigte.

Über die Beobachtung einer besonderen Form von Penicillin-Allergie, die durch massive Epidermisablösung mit Nekrose charakterisiert ist und teils einem Pemphigus foliaceus, teils einer ausgedehnten Verbrennung gleicht, berichten

CORICCIATI und FRIGGERI (14). Diesem Krankheitsbild ging ein schwerer Kollaps mit hohem Fieber voraus. Die allergische Natur der Krankheit wird außer durch die Anamnese und die Klinik durch den Intradermal-Test von $1/10 \text{ cm}^3$ Penicillin bestätigt. Die Verfasser reihen den Fall unter das Syndrom von Lyell ein (toxic epidermal necrolysis), das von Degos richtiger "Epidermolyse nécrosante sur aigue" benannt wurde.

Wie gefährlich die Gegenwart von Antibiotika in Zahnpasten, Nasentropfen etc. ist, wird in der folgenden Krankengeschichte bei MEYLER (64) erläutert. Eine 36-jährige Frau bekam akute anaphylaktische Nebenerscheinungen nach dem Gebrauch von penicillinenthaltenden Nasentropfen. Es handelte sich dabei um Gesichtsödeme, Hyperämie und Zyanose. Bald darauf benutzte sie eine penicillinhaltige Zahnpasta, die ähnliche Reaktionen hervorrief. Noch schwerere Nebenwirkungen wurden wahrscheinlich durch die unmittelbare Anwendung von desensibilisierenden Mitteln abgewendet.

11. Tabellen

Um das Kapitel Allergien durch Penicillin (allgemein) abzurunden, mögen noch einige Tabellen aus den jährlich erscheinenden "Side Effects of Drugs" von MEYLER dienen.

Von den 6832 erwähnten Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden, entwickelten 88 (1,3 %) eine allergische Reaktion. Das Verhältnis von Männern zu Frauen war dabei 2 : 1. Es waren 7 unmittelbare Reaktionen dabei, 6 Patienten hatten früher schon einmal Penicillin erhalten, und 3 von ihnen hatten tatsächlich eine ernstliche Reaktion gezeigt (MEYLER (63)).

Klinische Erscheinungen	Anzahl der Fälle
Fieber	9
Arthralgie	20
<u>Hauterscheinungen:</u>	
(bullöse) Hautblasen	4
Erythema	46
Blutpunkte	1
Urticaria	64
nachträgliche Abstoßung	11
<u>Munderscheinungen:</u>	
Trockenheit	3
(bullöse) Mundblasen	1
<u>Erscheinungen am Respirationstrakt:</u>	
Kehlkopfsperre	2
Bronchospasmus	2
<u>Allgemeine Erscheinungen:</u>	
Kälte, Schwitzen etc.	9
Paraesthesiae	2

Die folgende Tabelle veranschaulicht die verhältnismäßige Häufigkeit der verschiedenen Reaktionserscheinungen nach Penicillin unter Patienten, die 1954 und 1959 wegen Geschlechtskrankheiten behandelt wurden:

Art der Reaktion nach Penicillin	1954		1959	
	Anzahl	Prozent- zahl	Anzahl	Prozent- zahl
Gesamtzahl der behandelten Fälle	19510	100 %	25550	100 %
Gesamtzahl der reagierenden Fälle	116	0,6	248	0,97
Urticaria	96	0,5	146	0,57
Anaphylaxie, mäßig bis schwere	4	0,02	27	0,1
leichte	4	0,02	9	0,035
	-	-	18	0,07
Serumkrankheit	5	0,02	11	0,04
<u>Andere Nebenerscheinungen:</u>				
Schwindel, Ohnmacht	-	-	25	0,09
Generalisierter Pruritus	2	0,01	23	0,09
Gastrointestinale Symptome	1	0,005	18	0,07
Rigor, Pyrexie, Kopfschmerzen	-	-	14	0,05
Angioneurotische Ödeme	-	-	6	0,02
Dermatitis	5	0,02	4	0,01
Brustschmerzen, Dyspnoe	2	0,01	3	0,004
Erythema multiforme	1	0,005	1	0,004
Dermatophytid	1	0,005	1	0,004
Hysterie	-	-	1	0,004
Jarisch-Herxheimer Reaktionen	-	-	1	0,004
Dysphagie	-	-	1	0,004
Zweifelhafte Reaktionen	-	-	1	0,004

Der folgende Bericht enthält sämtliche Nebenerscheinungen, die von Ende 1953 bis Anfang 1957 auftraten:

	Angio- neurot. Ödeme und Ur- ticaria	Andere Haut- schädi- gungen	Reak- tion vom Serum- krank- heits- typ	Diarr- hoe	Ört- liche Moni- lialis	Zahl der schwe- ren Reak- tionen
Penicillin	1224	319	65	2	6	1616
kombinierte Antibiotika ^{x)}	85	34	5	15	21	160
Tetracyclin	17	4	1	27	7	56
Oxytetracyclin	9	3	0	22	4	38
Chlortetra- cyclin	5	0	0	7	6	18
Novobiocin	6	6	0	2	0	14
Erythromycin	5	1	0	3	0	9
Streptomycin	4	5	0	0	0	9
Chloramphenicol	3	0	0	0	1	4
Neomycin	0	0	0	1	0	1
Gesamtzahl	1358	372	71	79	45	1925

^{x)} Meist Kombinationen von Penicillin und Streptomycin

Als Ergebnis einer neuen Untersuchung über Zwischenfälle durch Penicillin-Überempfindlichkeit in den USA in der Zeit von 1953 bis 1956 wird WELCH als Verfasser von MEYLER (62) herangezogen. Der Bericht enthält das Ergebnis von 827 der 5431 wichtigsten Krankenhäuser in den USA. 3419 Krankengeschichten von Reaktionen durch Antibiotika, worunter sich 70 schwere Hauterscheinungen befanden, wurden als lebensbedrohlich eingestuft. Von den 70 schweren Hauterscheinungen war allein Penicillin verantwortlich für 47 von ihnen. Darunter befanden sich 33 Fälle von exfoliativer Dermatitis, 11 mit Purpura und 3 mit Erythema multiforme:

SCHWERE HAUTERSCHEINUNGEN

	Ekzeme unter dem Bild einer exfoliativen Dermatitis		Anaphylakt. oder hämorrhag. Purpura		Erythema multiforme		Gesamtsumme	
	Fälle	Tod	Fälle	Tod	Fälle	Tod	Fälle	Tod
Penicillin	33	4	11	0	3	1	47	5
Penicillin mit anderen Medikamenten	13	1	4	0			17	1
Streptomycin	3	0					3	0
Novobiocin	1	0					1	0
Chloramphenicol mit anderen Medikamenten			1	0			1	0
Tetracyclin mit anderen Medikamenten	1	1					1	1
Gesamtzahl der Fälle	51	6	16	0	3	1	70	7

12. Allergie nach Kombination von Penicillin mit Streptomycin

Seitdem die beiden Antibiotika Penicillin und Streptomycin häufig zusammen angewandt werden, ist es oft schwer herauszufinden, welches von beiden für die Nebenerscheinungen verantwortlich ist. Ein Patient wurde 5 Tage mit Penicillin und Streptomycin behandelt. Vier Tage später entwickelte sich ein ausgedehntes papuläres Exanthem, und 3 Tage darauf folgte eine Paralyse des einen Armes. Es traten außerdem Empfindungsstörungen auf. Der Arm erholte sich nur langsam. Die Ähnlichkeit mit derselben örtlichen Beschränkung bei einer Serumneuritis wird hervorgehoben. Der Patient hatte früher keine Antibiotika empfangen (MEYLER (62)).

Über einen 31-jährigen Mann berichten FEIJÓO, CONTRISTANO und ALBARRACIN (25). Der Patient bekam nach einer Penicillin-Streptomycin-Injektion wegen einer schweren Tonsillitis plötzlich Urticaria, Quincke'sches Ödem und Schock. Bei diesem Fall wurde nach dem allergisierenden Agens gesucht und dabei *Aspergillus flavipes* im Intestinaltrakt gefunden. Der Intracutantest mit Extrakten hiervon (1:100) fiel positiv aus. Bei konzentrierterer Lösung kam es zu einer Vergrößerung der Effloreszenzen und Exacerbation des klinischen Bildes. Die Verfasser glauben, daß *Aspergillus flavipes* für die Sensibilisierung verantwortlich sei, dessen Allergencharakter dem des auslösenden Antibiotikums ähnlich zu sein scheint.

13. Therapie mit Penicillinase

Zur Behandlung der Penicillin-Allergie werden die verschiedensten Mittel wie Antihistaminika, Adrenalin und Ca, ACTH, Cortisone usw. angewandt. Hier soll nur ausführlicher auf die Penicillinase eingegangen werden, weil sie am bedeutsamsten erscheint. RAJKA, E. (76) schreibt dazu in seinem Lehrbuch "Allergie und allergische Er-

krankungen": Die Penicillinase formt das Penicillin zur nicht antigenfähigen und nicht antibiotisch wirkenden Penicillinsäure um, die nicht toxisch ist. Sie ist in allen penicillinallergischen Fällen - in Dosen von 800000 - 1 Million E intramuskulär - sowie auch für prophylaktische Zwecke anwendbar, eignet sich jedoch infolge der langsameren Wirkung (12 bis 96 Stunden) nicht für die Behandlung akuter schwerer Fälle. Die Penicillinase ist auch zum Nachweis von Antigenität winziger Penicillindosen, die z. B. in Milchprodukten penicillinbehandelter Kühe vorzukommen pflegen, geeignet. Penicillinallergische Patienten, bei denen auf Milchprodukte eine Aufflammung entsteht, bleiben nämlich nach vorheriger Penicillinaseinjektion reaktionslos, bzw. es verschwinden bei ihnen die Symptome auf Penicillinaseimpfung prompt. Gegen die auch in einzelnen Bakterien anwesende Penicillinase vermag der Organismus Antikörper zu erzeugen, die das Penicillin vor der Enzymwirkung bewahren und in vivo eine gewisse Schutzwirkung ausüben; nach Penicillinasetherapie kommt aber auch allergischer Schock vor. Mittels mit Freund-Adjuvans kombinierten Penicillinase geimpfte Kaninchen und Meerschweinchen produzierten sowohl präzipitierende als auch anaphylaktische Antikörper.

Ein gereinigtes Penicillinasepräparat wurde von FRIEDLAENDER (29) zur Behandlung von 50 Fällen allergischer Penicillinreaktionen angewandt. Nur in einigen Fällen von cutan-vasculärer Allergose zeigte sich eine rasche Besserung bei intramuskulärer Anwendung des Präparates. Die Verteilung der Penicillinasemenge auf 2 Injektionen zu 800000 E innerhalb dreier Tage erschien zweckmäßiger als eine Verabreichung auf einmal. Zur Coupierung akuter anaphylaktischer Penicillinreaktionen ist die Penicillinase nicht geeignet. Die Nebenerscheinungen nach Penicillinaseanwendung bestehen in der Schmerzhaftigkeit an der Injektionsstelle, Schwellungen

und Fieber. Intravenöse Anwendung wird nicht empfohlen. Er weist auch auf die Antigeneigenschaften der Penicillinase hin.

WEISS und CREPEA (101) behandelten 8 Fälle mit Reaktionen - meist Urticaria - als deren Ursache Penicillin angenommen wurde, mit einer Injektion von 800000 E Penicillinase. 2 dieser Patienten zeigten komplettes Verschwinden der Erscheinungen, bei 2 weiteren sah man eine Besserung, während in 3 Fällen keine Wirkungen festzustellen waren. Um die Möglichkeit von Sensibilisierungen gegen Penicillinase festzustellen, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der 1. Anwendung mit Penicillinase (5000 bis 10000 E pro cm³) intracutan getestet. 2 - 3 Wochen später wurde die Intracutantestung wiederholt, wobei sich zeigte, daß 4 der behandelten Fälle eine urticarielle Sofortreaktion an der Teststelle entwickelten.

In drei weiteren Fällen gelang es HURIEZ, DESMONS, AGACHE, BAELDEN, MONNIER, THÉRY und WALLAERT (38) mit Penicillinase - einem Extrakt aus Kulturen des *Bacillus cereus* (SCHENLEY - New York) - den Penicillinspiegel im Blut von 0,5 oder höher auf Null zu senken und dort trotz erneuter Penicillininjektion zu halten. Die Penicillinase wurde in Form von 800000 E gegeben. Schon nach einer Stunde zeigte sich die Senkung auf Null. Bei den Hauterscheinungen handelte es sich um generalisierte Urticaria und Quincke'sches Ödem, disseminierte plaquettenartige Erytheme und generalisierte Eiterpusteln. Es reagierten am besten die Allergien, die durch Penicillin allein ausgelöst worden waren, nicht diejenigen, die im Verlaufe der Penicillinbehandlung durch Insulin, Fokalherde etc. auftraten.

MINNO und DAVIS (68) sind der Meinung, daß die Penicillinase das Penicillin auch in relativ kurzer Zeit zerstört. Die Tatsache, daß das Enzym Penicillinase das Penicillin auch bei parenteraler Anwendung rasch zerstört - BECKER wies das Verschwinden von Penicillin im strömen-

den Blut innerhalb einer Stunde nach i. m. Injektion von 100000 bis 800000 E Penicillinase nach - veranlaßte die Verfasser zur klinischen Anwendung bei leichten bis schweren allergischen Erscheinungen nach Procain- und Benzathin-Penicillin. Bei 42 zumeist vorbehandelten Fällen mit Urticaria oder den Symptomen einer Serumkrankheit wurde in Einzeldosis von 1 bis 2 Millionen E Penicillinase i. m. injiziert (1 bis 2 mal), daneben wurde die Applikation von Antihistaminika fortgesetzt. Es traten dabei teilweise dramatische Besserungen ein, teilweise aber auch erst Abklingen in Tagen. Nach Meinung der Verfasser ist die einzige "Nebenwirkung" der Penicillinase eine stärkere Schmerzhaftigkeit am Orte der Injektion.

Die prompte therapeutische Beeinflußbarkeit mit Penicillinase beschrieben LINDEMAYR und BERKOVEC (53) an 4 Fällen, die unter dem Bild der Serumkrankheit verliefen. Sensibilisierung war durch i. m. oder lokale Verabreichung von Penicillin bei Adnexitis, Furunkulose, Pneumonie und bakteriellem Ekzem eingetreten; die Penicillin-Intracutantests waren bei allen Patienten positiv.

UNGER und NEMUTH (95) berichten über einen Patienten, der mit Penicillin gegen Cellulitis und Erysipel behandelt wurde. Die Infektion wurde geheilt, jedoch entwickelte sich eine exfoliative Dermatitis und Urämie. Ein Antihistaminpräparat, ACTH und Prednison blieben unwirksam. Erst die Verabreichung von 800000 E Penicillinase wurde von einer profusen Diurese und bald einsetzender Besserung gefolgt.

Über 17 mit Penicillinase (Neutrapen) behandelte penicillinallergische Kranke geben FEHÉR und GÓZONY (24) in der folgenden Tabelle ausführlich Auskunft. Die Wirksamkeit des Präparates manifestiert sich im raschen Fieberabfall, Besserung des Allgemeinbefindens und in baldiger Symptomenfreiheit.

Vorweg noch einige Erklärungen zu Begriffen, die in der Tabelle abgekürzt wurden oder zum ersten Mal erscheinen:

- | | |
|-----------------------|---|
| 1) Urticaria Serumkr. | = Urticaria vom Serumkrankheitstyp, |
| 2) Qu. | = Quincke-Ödem, |
| 3) Bismocillin | = G-Procaïnpenicillin, ölige Lösung mit Bi-subsalicyl, |
| 4) Supracillin | = G-Procaïnpenicillin, ölige Lösung mit Alum. monostear. , |
| 5) Supracillin Retard | = Procaïnpenicillin mit Tween 80 und Carboxylmethylcellulose, |
| 6) Promptcillin | = G-Penicillin und Procaïnpenicillin. |

Nr.	Alter	Anamnese	Verabreichtes Penicillin			Diagnose	Latenzzeit (Tage)	Neutrapen-Dosis
			Zeitpunkt	Menge	Präparat			
1	48	Lymph-angoitis	1959 4. Okt.	?	ölig	Urticaria Serumkr. 1) Qu. 2)	?	800000 E
2	41	Operation in der Mundhöhle	14. - 21. Okt.	2x240000E	Bismocillin 3)	Urticaria chr.	5	800000 E
3	20	Otitis media. Erhielt auch Sulfonam., Chinin	30. - 31. Okt.	2x300000E	Supracillin 4)	Morbilliformes Arznei- exanthem	4	800000 E
4	56	Pneumonie	30. Nov.	3x600000E	ölig	Urticaria Serumkr., Bläschen	15	800000 E
5	33	Tonsillitis	17. - 19. Dez.	3x600000E	Supracillin	Urticaria Serumkr., Qu.	14	800000 E
6	32	Pneumonie	29. Dez.	5x300000E	Supracillin Retard. 5)	Urticaria Serumkr., Qu.	14	800000 E
7	51	Furunkulose	1960 22. - 24. Jan.	1500000E	Supracillin	Urticaria Serumkr., Qu., Bullen	15	400000 E n. 48Std. 400000 E
8	26	Akne conglob.	25. - 27. Jan.	2x600000E	Supracillin	Urticaria Serumkr., Qu.	7	800000 E n. 48Std.
9	19	Tonsillitis	27. Jan.	5 ml 1200000E	Bismocillin	Urticaria Serumkr., Qu.	2	400000 E

Nr.	Klinischer Verlauf	Symptom- frei Tage	Hautproben				Thrombo- zytope- nischer Test %
			Skarifikation		Intrakutan		
			Früh- reakt.	Spät- reakt.	Früh- reakt.	Spät- reakt.	
1	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 24 Std. fieber- frei. Ausschlag und Jucken verschwunden.	4	ø	ø	ø	ø	- 44
2	Weitere Urticariaschübe.		ø	ø	ø	ø	
3	Schlechtes Allgemeinbe- finden. Neuerlich Fieber, Quaddeln vermehrt.		ø	ø	ø	ø	- 4,3
4	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 48 Std. fieber- frei. Ödeme abgenommen. Keine neuen Quaddeln.	6	ø	ø	ø	ø	- 11,0
5	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 48 Std. fieber- frei. Ausschlag und Jucken verschwunden.	4	+	ø	+	+	- 34,9
6	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 96 Std. fieber- frei. Ausschlag und Jucken verschwunden.	6	+	ø	+	ø	- 46,1
7	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 24 Std. fieber- frei. Gelenkschmerzen nachgelassen.	4	ø	+	+	ø	- 34,9
8	Nach der 1. Injektion un- verändert. Neue Urticaria- schübe. Nach der 2. Injek- tion symptomfrei.	5	+	ø	+	ø	- 26,1
9	Allgemeinbefinden gebes- sert. Nach 48 Std. fieber- frei. Gelenkschmerzen noch vorhanden.	6	+	+	-	-	- 40,2

Nr.	Alter	Anamnese	Verabreichtes Penicillin			Diagnose	Latenzzeit (Tage)	Neutrapendosis
			Zeitpunkt	Menge	Präparat			
10	26	Sinusitis frontalis	28. - 31. Jan.	? krist.	?	Urticaria Serumkr., Qu.	10	400000 E
11	48	Influenza	13. Febr.	1200000E	Bismocillin	Urticaria Serumkr., Qu., Bullen	11	400000 E n. 96Std. 400000 E
12	24	Otitis media	22. - 24. Febr.	?	Promptcillin ⁶⁾	Urticaria Serumkr., Qu.	8	400000 E n. 72Std. 400000 E
13	54	Neuro-lues ?	Ende Febr.	4x1200000E	Bismocillin	Urticaria Serumkr., Qu.	7	400000 E n. 48Std. 400000 E
14	23	Nasenfurunkel	Ende Febr.	?	Promptcillin	Urticaria Serumkr.	6	400000 E n. 48Std. 400000 E
15	34	Grippe	10. März	1200000E	Bismocillin	Urticaria Serumkr., Qu.	12	400000 E n. 48Std. 400000 E
16	56	Furunkulose	25. März	1200000E	Supracillin	Erythemat. - ekz. gen. Ausschlag	16	400000 E n. 48Std. 400000 E
17	39	Phlegmone	21. April	300000 E	Retardillin	Urticaria Serumkr., Qu.	8	800000 E

Nr.	Klinischer Verlauf	Symptom-frei Tage	Hautproben				Thrombozytopenischer Test %
			Skarifikation		Intrakutan		
			Früh- reakt.	Spät- reakt.	Früh- reakt.	Spät- reakt.	
10	Allgemeinbefinden gebessert. Quaddeln nach 48 Std. abgeblaßt.	3	+	ø	+	ø	- 21,9
11	Allgemeinbefinden gebessert. Nach 24 Std. fieberfrei. Neue Urticariaschübe.		ø	ø	ø	+	- 21,6
12	Allgemeinbefinden gebessert. Nach der 2. Injektion symptomfrei.	5	+	ø	+	ø	- 31,8
13	Nach 24 Std. noch Fieber und Quaddeln, nach der 2. Injektion symptomfrei.	4	ø	ø	ø	ø	- 24,0
14	Allgemeinbefinden gebessert. Neue Urticariaschübe.		+	ø	+	+	- 30,8
15	Nach der 2. Injektion fieber- und symptomfrei.	4	+	ø	+	ø	- 32,4
16	Allgemeinbefinden gebessert. Ausschlag und Jucken in 3 Tagen verschwunden.	3	-	-	-	-	-
17	Allgemeinbefinden gebessert. Nach 48 Std. fieberfrei. Ausschlag und Jucken nachgelassen.	3	+	ø	+	ø	- 26,3

II. NEBENERSCHEINUNGEN NACH BESTIMMTEN PENICILLINPRÄPARATEN

Bisher habe ich nur allgemein über Penicillin-Allergien gesprochen; da es inzwischen aber eine Unmenge von Penicillinpräparaten gibt, will ich mich in dem nun folgenden Kapitel den Allergien zuwenden, die durch die bekanntesten Penicillinverbindungen verursacht werden.

1. Benzylpenicillin (Penicillin G)

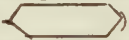
Der Hauptrepresentant der Penicillingruppe ist das Penicillin G, es wird deshalb auch kurz "Penicillin" genannt. Nach Benzylpenicillin traten häufig Unverträglichkeiten auf, so daß man durch Zusatz von Natrium-, Kalium-Salzen usw. verträglichere Penicilline zu entwickeln versuchte. Bei 2,9 % seiner internen Patienten fand TORII (93) Penicillinreaktionen. Von 22 echten Allergien reagierten 4 auf procainfreies Penicillin G. Die Reaktion auf andere Penicillinarten war uneinheitlich, so daß diese vor der Verabreichung an Penicillin G-Allergiker getestet werden müssen. Die echten Allergien zeigten im Intracutantest Sofortreaktionen und einen positiven Ausfall des Prausnitz-Küstner-Versuchs. Verfasser berichtet weiterhin über 1833 Beschäftigte der Penicillinerzeugung, bei ihnen betrug die Sensibilisierungsquote für die Konfektionierung 11,34 %, für die Erzeugung 10 % und für die kaufmännische Abteilung 8,36 %. Intradermale Testuntersuchungen mit 10000 E kristallinischem Penicillin G machten VERMA und AMBEGAONKAR (97) bei 1044 unausgewählten Krankenhauspatienten, von denen 77 (7,2 %) positive Reaktionen zeigten. Der Anteil der 602 Hautkranken an diesen positiven Reaktionen betrug 65 (10,7 %), während bei den 442 anderen Kranken nur 12 (2,7 %) positive Reaktionen zeigten.

2. Depotpenicilline

Da Penicillin G schnell resorbiert wird, verzögerte man die Ausscheidung durch Zusatz von Depotkörpern. Daraus entwickel-

ten sich dann die Depot-Penicilline, aber auch bei diesen konnte man allergische Nebenerscheinungen feststellen:

a) Procain-Penicillin

Bei den Penicillin-Allergien handelt es sich - wie bereits erwähnt - teilweise nicht um echte Penicillin-Allergien im Sinne des Wortes sondern um eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Salzbildner Procain, der an sich lediglich als Depot-Faktor beim Procain-Penicillin verwendet wird. Wegen der im Procain und zahlreichen anderen, ebenfalls sensibilisierenden Substanzen (Lokalanästhetika, antibakterielle und blutzuckersenkende Sulfonamide, Pelz-, Textil- und Kosmetikfarbstoffe, Entwicklersubstanzen, Bestandteile verschiedener Gummisorten usw.) enthaltenen p-Aminophenylgruppe wird von einer Allergengemeinschaft oder Gruppenallergie gesprochen. Gegen diese paraständige Amino-Gruppe am Benzolring (H_2N ) können sich latent Antikörper entwickeln, die dann z.B. bei Anwendung von Procain-Penicillin ein manifestes allergisches Geschehen auszulösen vermögen. Umgekehrt kann der Organismus aber auch durch Procain-Penicillin sensibilisiert werden und später z.B. bei Injektion bestimmter Lokalanästhetika oder bei Benutzung kosmetischer Präparate allergisch reagieren (KRÜPE und MÜCKTER (47)).

Daß die auslösende Noxe einer Penicillin-Allergie häufig der Procainanteil ist, bestätigt auch WALTHER (100). SCHEIFFARTH (81) meint ebenfalls, daß insbesondere der Penicillin-Allergie nicht immer eine Allergie gegen ein Gruppenantigen aus der Reihe der Mykosen - auf die ich in einem gesonderten Kapitel noch ausführlich eingehen werde - entsprechen muß. Hier handelt es sich vielmehr um eine Allergie gegen die Depotkomponente, das Lokalanästhetikum Novocain bzw. das gruppenverwandte Procain; das haben auch eine Reihe von Autoren, so RUTHER (1951), WEISENBERG (1954), SCHÖNFELD (1951), HIGGINS und ROTHSCILD (1952) sowie PECK und FELDMANN (1949)

geltend gemacht. Die dabei auftretenden Reaktionen können sowohl Kontaktexzeme sein (PECK und FELDMANN) als auch Anaphylaxie, sogar mit Todesfolge (HIGGINS und ROTHSCILD (1. c.)). Das bisher Ausgesagte wird von HANSEN (35) bestätigt und zum Teil ergänzt. Depot-Penicillin ist mit mehr Nebenwirkungen belastet als das Originalpräparat. Procain, Stabilisatoren, Trägersubstanzen, ferner Zusätze von Streptomycin, Sypranol im Syncillin oder Chinin im Benzylpenicillin können ihrerseits als Allergene wirken. Außerdem wird die Antikörperbildung begünstigt durch die längere Verweil- und Wirkungsdauer des "Depot"-Allergens bei seiner Lagerung im Körper.

Die Überempfindlichkeit gegenüber Procain-Penicillin wird immer häufiger beobachtet. NILZÉN (70) berichtet über Fälle, in denen Spritzen von 100, ja sogar 25 E genügten, um schwere allergische Schockzustände auszulösen. Bei 27 Patienten mit Procain-Penicillinüberempfindlichkeit wurden Epicutan-, Intracutan- und Scratch-Tests angelegt, sowohl von Penicillin als auch von Procain. Bei Patienten mit allergischer Dermatitis war der Epikutantest den anderen überlegen. Eine Thrombocyten senkung wurde in mehreren Fällen beobachtet.

In Holland wird Procain-Penicillin 2 mal mehr benutzt als normales Penicillin. Dies ist wahrscheinlich einer der Gründe für die steigende Allergiefrequenz (MEYLER (61)). Bei der Behandlung von 256 Patienten in den verschiedenen Stadien der Lues mit insgesamt 5870 Injektionen von Procain-Penicillin, die meist in 10-tägigen Kuren mit täglich einer Injektion von 600000 E gegeben wurden, beobachtete MORTON, R. S. (67) folgende Nebenreaktionen: 15 mal Verhärtung an der Injektionsstelle, 6 mal lokale Urticaria an der Einstichstelle (nur bei Frauen), 6 mal generalisierte Urticaria mit Ödemen und 9 anaphylaktische Reaktionen bei 6 Frauen und 3 Männern. 6 dieser Patienten konnten nach Antihistamingaben weiter behandelt werden. Bei 5 Patienten verliefen die Hautproben positiv. Da man damals - im

April 1954 - das Procain für die Reaktionen verantwortlich machte, ging man zu neuen Depot-Penicillinen über. PASCHOUD (72) führt PECK, FELDMANN (1949) und KILE (1950) an, die über Kontaktekzeme der Hände bei einem Arzt und einem Chemiker durch Procain im Depotpenicillin berichten. Das als Paronychie beginnende Ekzem der Hände durch Procain besprechen LADEN und WALLACE als generelle Berufserkrankung bei den Zahnärzten und weisen auf Gruppensensibilisierungen gegen die Para-Gruppe hin. Bei einem 7 1/3 Jahre alten Knaben beobachtete TSUYAMA (94) 72 Stunden nach Verabfolgung von 600000 E wäßrigem Procain-Penicillin einen anaphylaktischen Schock mit ausgedehntem morbilliformen Schlarlachexanthem bei 40° Fieber. Der vorausgegangene Intracutantest mit 150 E Penicillin war negativ ausgefallen.

Bei MEYLER (62) wird über einen 54-jährigen Mann berichtet, der nach i. m. Gabe von Procain-Penicillin mit angioneurotischem Ödem und Urticaria reagierte. Ein Jahr später schluckte er eine Tablette, die 125 mg Penicillin V enthielt. Nach einer Stunde fühlte er Jucken über den ganzen Körper, außerdem wurden Hände sowie Gesicht ödematös. Das Atmen fiel schwer und ein lautes Röcheln war zu hören. Der Blutdruck fiel auf 60/44 mm Hg, so daß der Patient das Bewußtsein verlor. Er erholte sich wieder nach Gabe von Adrenalin. Ein anderer Fall ist in diesem Zusammenhang als "typisches Beispiel" von Interesse; hier wurde die Procain-Überempfindlichkeit durch ein Haarfärbemittel verursacht. Ein 55 Jahre alter Mann zeigte eine Dermatitis nach dem Gebrauch eines Haarfärbemittels. Nach einiger Zeit bekam der Patient eine Procain-Penicillinspritze, die 8 Stunden später von Erythroderma mit ödematösen Schwellungen an Vorderarmen, Beinen und Skrotum gefolgt wurde. Eine Prüfung von Procain-Penicillin auf seine Toxizität nahmen STOKLASKA und ZISCHKA (90) an verschiedenen Versuchstieren vor. Bei Maus und Ratte wirkt Procain-Penicillin bei s. c. und i. m. Injektion nur gering toxisch.

Die Toxizität entsprach etwa der des Penicillin G, welches auch getestet wurde. Die Toxizität beruhte beim Procain-Penicillin auf die Procain-Komponente.

Die folgenden 3 Fälle werden von LINDEMAYR und BERKOVEC (53) als Beweis für Nebenerscheinungen nach dem Penicillin-Depotpräparat "Tripenilente" angeführt.

Fall 1: Eine 35-jährige Frau wurde 5 Wochen vor Klinikaufnahme wegen einer Adnexitis mit verschiedenen Antibiotika behandelt. Früher hatte sie nie Antibiotika bekommen. Der damals behandelnde Arzt verordnete "Tripenilente", Combiotic und Terramycin. Vier Tage nach Abschluß der eine Woche lang vorgenommenen antibiotischen Therapie traten unter Temperatursteigerung bis über 39° handflächengroße Quaddeln am ganzen Körper, am stärksten an den Injektionsstellen der Medikamente und an Druckstellen auf. Gleichzeitig damit entwickelten sich Gelenkschwellungen und arthritische Schmerzen. Die vom Hausarzt vorgenommene Behandlung mit Antihistaminpräparaten und Cortison hatte keine Besserung zur Folge. Nach 3 1/2 wöchiger Dauer der Erkrankung wurde die Patientin an der Klinik aufgenommen und zeigte folgende Befunde: Urticarielles Exanthem mit weit über handflächengroße Plaques am Stamm, an den Extremitäten und im Gesicht, intensive Schwellung der Augenlider bis zum Lidschluß, wulstförmige Vorwölbung der Lippen und kissenartige Schwellung der Haut an Händen und Füßen, die sich auf Finger und Zehen fortsetzt und zu einer weitgehenden Einschränkung der Beweglichkeit geführt hat. Ödematöse Schwellung der Mundschleimhaut, Atembeschwerden und Schluckbeschwerden wurden außerdem beobachtet. Eine 3 Tage lang auch an der Klinik fortgesetzte Behandlung mit Antihistaminpräparaten zeigte keinen Einfluß auf die Erkrankung. Am 3. Behandlungstag wurden 800000 E Penicillinase intramuskulär verabreicht. Schlagartig sank das Fieber zur Norm ab, das urticarielle Exanthem

verschwand innerhalb weniger Stunden bis auf einige daumennagelgroße, kaum mehr erhabene Quaddeln. Der äußerst quälende Juckreiz hörte ebenfalls auf. Nach 2 weiteren Injektionen mit Penicillinase in 4-tägigen Abständen schwanden auch die Restsymptome. Der Penicillin-Intracutantest mit $0,05 \text{ cm}^3$ einer Lösung von 2000 E/cm^3 zeigte eine Spätreaktion in Form eines sukkulenten Knötchens, das sich 24 Stunden nach der Injektion entwickelte.

Fall 2: Ein 41-jähriger Schuhmachermeister wird wegen einer Furunkulose mit Penicillin-Depotpräparaten - 2 Injektionen von "Tripenilente" an 2 aufeinanderfolgenden Tagen - behandelt. Auch dieser Patient hatte vorher nie Antibiotika bekommen. 10 Tage später trat ein fast identisches Krankheitsbild auf, das zunächst mit hohen Dosen von Antihistaminpräparaten behandelt wurde, aber unbeeinflusst blieb. Am 5. Erkrankungstag erhielt der Patient 800000 E Penicillinase, worauf prompt die bis auf 39° C angestiegene Temperatur auf normale Werte herunterging und auch das Exanthem verschwand. Der Penicillin-Intracutantest zeigte in derselben Konzentration wie im vorigen Fall einen negativen Reaktionsausfall; mit $0,05 \text{ cm}^3$ einer Lösung von 10000 E/cm^3 entwickelte sich eine verzögerte positive Testreaktion mit mäßigem Aufflammen des Exanthems und Temperatursteigerung bis $37,3^\circ$. Eine zweite Penicillinaseinjektion - 5 Tage nach der 1. Injektion - brachte auch dieses Rezidiv prompt zum Verschwinden.

Fall 3: Ein 31-jähriger Angestellter wurde ebenfalls erstmalig wegen einer Lungenentzündung mit "Tripenilente" behandelt. 10 Tage später traten serumkrankheitsähnliche Symptome auf, die vom Hausarzt ohne Erfolg mit Antihistaminika behandelt wurden. Als der Patient 2 Wochen später in die Klinik eingeliefert wurde, zeigte er ein identisches Krankheitsbild wie in den vorigen Fällen mit bis

über 39° C Fieber. Auf die erste Penicillinaseinjektion von 400000 E intramuskulär trat schlagartige Wirkung in derselben Form wie bei den vorgenannten Patienten ein. In den nächsten 4 Tagen wurden noch neue Quaddeln festgestellt, aber ohne Fieber und in wesentlich geringerem Ausmaß. Eine weitere Penicillinaseinjektion von 400000 E zeitigte wohl eine weitere Besserung, konnte aber kein völliges Verschwinden erreichen, ebenso wenig wie zusätzlich verordnete Antihistaminpräparate. Weitere vier Tage später erkrankte der Patient an einem gripalen Infekt, gleichzeitig damit wurde auch das urticarielle Exanthem wieder stärker. Nunmehr wurden 800000 E Penicillinase injiziert, worauf das Exanthem endgültig und rezidivfrei abheilte.

"Omnacillin" ist ein Depotpenicillin mit immuntherapeutischem Zusatz. Es besteht aus einer Suspension von Novocain-Penicillin G in einer konzentrierten Omnadinlösung. Über einen Todesfall nach einer Omnacillininjektion berichten SCHOPPER und KÖSSLING (82). Sie beobachteten nach der Injektion eine 4 Wochen andauernde hyperergisch-allergische Entzündung mit einer Dermatitis exfoliativa generalisata und eine proliferative Entzündung besonders des Herzens und der Nieren, sowie eine hochgradige von eosinophilen Zellen durchsetzte reaktive, granulomatöse Retikulo-lose.

Ein anderer Fall wird bei MEYLER (64) beschrieben. Es handelte sich dabei um einen 27-jährigen Patienten, der "Omnacillin" erhielt, welches Procain-Penicillin und bakterielle Antigene gegen Tonsillitis enthielt. Am dritten Tag entwickelte sich ein Hautausschlag, der von einer generalisierten Erythrodermie mit Pyrexie, hämorrhagischer Diathese, peripherer Eosinophilie und Lymphknotenvergrößerung begleitet wurde. Der Patient starb ungefähr 4 Wochen nach Auftreten der Symptome.

"Bipenicillin" und "Extencillin" sind verstärkte Depot-Penicilline. Sie bestehen aus einer Kombination von Procain-Penicillin G und Penicillin G-Natrium.

Bei einer 46-jährigen Frau wurden gegen eine verhältnismäßig harmlose Pyodermie 1,2 Mega einer Penicillinverbindung (Extencillin-Bipenicillin) in einer einzigen Dosis intramuskulär gespritzt. In kürzester Zeit beobachteten FLANDIN und GRUPPER (28) einen Zustand wie bei einem Serum-Exanthem: Urticaria, Quincke-Ödem, Atemnot, Fieber usw. Hydrocortison solubile intravenös konnte den Zustand zunächst etwas erträglicher machen. Darauf wurden 800000 E Penicillinase intramuskulär injiziert. Innerhalb von vier bis acht Stunden schwanden die Erscheinungen völlig. Bei der Patientin waren - wie man jetzt erfragte - etliche Wochen vorher gegen andere Infekte Butazolidin, Bronchocillin und äußerlich eine Anaesthesinsalbe verordnet worden. Hautproben mit Butazolidin Procain, Alfadryl und verschiedenen Penicillinarten verliefen negativ, nur auf Extencillin trat ein positives Ergebnis ein.

b) Benethamin-Penicillin

(α -Benzyl-B-phenyläthylaminsalz des Penicillin G)

läuft im Handel unter der Bezeichnung "Benapen".

Nach MORTON (67) wurden in den 30 Monaten seit April 1954 147 Patienten mit 3512 Injektionen des Depotpenicillins Benethamin behandelt. Das Präparat wurde gewöhnlich täglich in Dosen von 300000 E gegeben. Nach 63 Injektionen (1,8 %) entwickelten sich Infiltrate, zum Teil schmerzhaft an den Injektionsstellen. Bei 3 Patienten mit doppelseitigen Infiltraten mußte die Behandlung abgesetzt werden. 6 Patienten bekamen eine lokale und einer eine universelle Urticaria, einer eine anaphylaktische Reaktion, wie sie nach Benethamin-Penicillin noch nicht beschrieben wurde.

Einen Bericht über allergische Reaktionen nach Injektionen mit den vier Depot-Penicillinen; Penicillin in Öl-Bienen-

wachs, Procain-Penicillin mit Monostearate, Benzathin-Penicillin "Penidural" und Benethamin-Penicillin "Benapen" aus einer Klinik für Geschlechtskrankheiten während der Jahre 1946 bis 1956 geben WILLCOX und FRYERS (102). 7300 Injektionen wurden 895 Patienten gegeben. Bei 2,9 % der Patienten und 0,4 % der Injektionen traten Unverträglichkeitserscheinungen auf. Durch die Depotwirkung erfolgte keine verzögerte oder verlängerte Reaktion. Die Untersuchungen bezogen sich auf die Art der Reaktionen; Dermatitis, Urticaria, Ödem, Exanthem und Asthma; auf die Zahl der Injektionen; Wenig Reaktionen bei einzelnen Injektionen, Anstieg bis zur 9. Injektion, dann wieder Abfall; auf die Gesamtdosis; Keine Reaktion unter einer Mega-Einheit, Anstieg bis 19,9 Mega und Abfall nach 20 Mega; auf die Behandlungsdauer; Zunahme der Reaktionen mit der Behandlungsdauer; auf die Diagnose; Bei Syphilis (zahlreiche Injektionen) häufigere Reaktionen als bei Gonorrhoe (meist nur 1 Injektion). Durch die vorausgegangene Lokalbehandlung sehr häufige Reaktionen bei Ulcera der Beine. Außerdem bezogen sich die Untersuchungen auf Geschlecht und Alter; Die Zahl der Reaktionen zeigte bei den Geschlechtern keinen Unterschied, wurde bei älteren Patienten häufiger, da öfter Penicillininjektionen vorausgegangen waren; auf den Typ des Penicillinpräparats; Zwischen den vier Depot-Penicillinen bestand kein wesentlicher Unterschied. Ein mit den Jahren erwarteter Anstieg der allergischen Reaktionen nach Depot-Penicillinen fand nicht statt.

c) Benzathin-Penicillin

(N, N-Dibenzyl-äthylendiamin-dipenicillin G; Bencetacil; DBED; "Bicillin", "Dibencil", "Neolin", "Penadur", "Pendepon", "Penidural", "Permapen", "Tardocillin 1200").

Bei 32 Patienten im Alter von 20 bis 54 Jahren, die wegen einer rheumatischen Herzerkrankung Benzathin-Penicillin G in einer Dosierung von 1,2 Millionen E i. m. jeden Monat zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers erhielten, beobach-

teten HSU und EVANS (37) 6 Kranke (18,7 %) mit allergischen Reaktionen. Die Mehrzahl der 32 Patienten hatten weder in der eigenen noch in der Familienanamnese allergische Symptome. Zwei Kranke zeigten einen allgemeinen Pruritus nach der 4. bzw. 10. Injektion, eine Kranke einen Pruritus und ein Lippen-ödem nach einer Injektion einer wäßrigen Penicillinlösung, nachdem sie Benzathin-Penicillin G 1 Jahr lang gut vertragen hatte. Alle Patienten reagierten gut auf Antihistaminica. 2 Kranke bekamen nach der 1. bzw. 2. Injektion eine Serum-krankheit, die bei einem Patienten nur mit Cortison beseitigt werden konnte.

MEYLER (61) schrieb 1957, daß Benzathin-Penicillin allergische Reaktionen in 3,2 bis 5,6 % der Fälle fordere, nachdem es als monatliche Injektion zur Prophylaxe von akutem rheumatischem Fieber angewandt wurde. Eine einzelne Injektion von 600000 E Benzathin-Penicillin wurde 2913 Rekruten mit β -hämolytischen Streptokokken im Hals gegeben. 25 reagierten mit allergischen Nebenerscheinungen, davon 8 mit einem Erythem, 3 mit Fieber, 6 mit Urticaria innerhalb von 48 Stunden, und das Syndrom einer Serumkrankheit wiesen 19 auf. 10 dieser Rekruten waren vorher bereits mit Penicillin behandelt worden.

Über 16000 Rekruten, die 1200000 E Benzathin-Penicillin intramuskulär erhalten hatten, berichtet HEGGIE (36). Zur Überprüfung der Antikörper wurden 3 Gruppen gebildet; a) die innerhalb von 12 Tagen nach Injektion Reaktionen allergischer Natur aufzuweisen hatten, b) die keine Reaktionen zeigten und c) die auf Grund einer allergischen Genese keine Penicillinprophylaxe erhielten. Blut wurde abgenommen und das Serum für einen Hämagglutinationstest verwendet (Hinzufügung von mit Penicillin vorbehandelten Erythrocyten). Hierbei konnte festgestellt werden, daß bei 29 % der Fälle, die nach der Injektion allergische Reaktionen aufzuweisen hatten, im Serum Antikörper vorhanden waren (das Serum wurde während der allergischen Manifestation gewonnen). Aber auch bei 8,6 % der Fälle, die keine allergische Reaktion zeigten, wurden Antikörper nachgewie-

sen - 4,5 % von diesen zeigten bereits vor der Injektion Antikörper. Solche Patienten, die wegen allergischer Genese kein Penicillin erhalten hatten, zeigten auch in 4,1 % der Fälle Antikörper. Abschließend wird erwähnt, daß eine Person, die eine schockähnliche Reaktion hatte, keine Antikörper zeigte, womit ausgesagt wird, daß nicht in jedem Fall das Vorhandensein von Antikörper eine allergische Reaktion auslösen muß.

Bei 72 mit Benzathin-Penicillin "Penadur" in den Jahren von 1961 bis 1962 behandelten Patienten der Städtischen Poliklinik Zürich wurden nach BURCKHARDT (7) 2 Patienten (2,8 %) mit Nebenerscheinungen beobachtet. Die mitunter erhebliche Schmerzhaftigkeit von Benzathin-Penicillin am Orte der intramuskulären Injektion, die bis zu mehreren Tagen anhalten kann, veranlaßte SCHREIER, HOCKETT und SEAL (83) im Doppelblindversuch bei 541 Marine-Rekruten die schmerzlindernde Wirkung folgender Zusätze zu je 600000 E Benzathin-Penicillin zu prüfen: 1) Cortison 5 mg, 2) Fludrocortison 2 mg und 3) Chlorprophenpyridamin-maleat 5 mg. Vergleichsweise wurden 600000 E Procain-Penicillin und 300000 E Benzathin-Penicillin + 300000 E Procain-Penicillin injiziert. Lediglich die Zugabe von Fludrocortison bewirkte eine Milderung der lokalen Reaktion, die etwa der Herabsetzung der Benzathin-Penicillin-Dosis auf die Hälfte entsprach. Für die klinische Annahme, daß die lokale Schmerzhaftigkeit des Benzathin-Penicillin durch die akute Entzündungsreaktion und die unmittelbare lokale Nekrose bestimmt wird, ließ sich nach den histopathologischen Untersuchungen im Tierexperiment kein direkter Anhalt gewinnen; die entzündliche Gewebsreaktion auf Procain-Penicillin ist sogar trotz wesentlich besserer Verträglichkeit stärker als beim Benzathin-Penicillin. Leider ist ein routinemäßiger Zusatz von Fludrocortison zum Benzathin-Penicillin wegen der bei den halogenisierten Glucocorticoiden erhöhten Gefahr typischer NNR-Hormon Nebenwirkungen nicht vertretbar. MCFARLAND, KORSTANJE und SEAL (58) machten

ähnliche Versuche, indem sie den schmerzlindernden Effekt eines Zusatzes von 5 mg Prednisolon zu 1,2 Mega E Benzathin-Penicillin prüften. Die Schmerzhaftigkeit konnte etwa auf die der halben Dosis Benzathin-Penicillin ohne Zusatz gemindert werden. Die Wirkung war bei einer 8 Stundenkontrolle deutlicher als bei der Kontrolle nach 32 Stunden. Die durch Prednisolon-Zusatz erreichbare Schmerzlinderung der Benzathin-Penicillin-Injektion steht in keinem Verhältnis zu dem beträchtlichen Risiko von Glucocorticoid-Nebenwirkungen bei der Routine-Kombination beider Präparate, besonders im Hinblick auf die Mobilisierung von Streptokokkeninfekten, die ja die Hauptindikation des Benzathin-Penicillins bilden.

Über einen Syphilitiker, der früher Injektionen von Bencetacil gut vertragen hatte, berichten IRANZO PRIETO und GONZÁLEZ-GUTIÉRREZ (39) in folgendem Fall. Eine halbe Stunde nach Injektion von 2400000 E Bencetacil trat ein heftiger Pruritus an Augen und Mund mit leichtem Schwindelgefühl auf. Erythem des Gesichts, vasculäre Injektion der Skleren und Brennen beider Augen folgten, außerdem Bradykardie, ausgesprochene Dyspnoe, Schluckbeschwerden, Ödem der Lippen und Augenlider bis zur Entstellung des Gesichts. Gleichzeitig traten typische urticarielle Quaddeln am ganzen Körper auf. Erst nach Injektion von Antistín, Ca und Adrenalin gingen die bedrohlichen Erscheinungen schlagartig zurück. Ähnliche, nicht so intensive Reaktionen stellten sich nach Procain-Penicillin ein. Hauttestproben mit Benzathin-Penicillin G und Procain-Penicillin waren stark positiv, mit kristallinem Penicillin negativ. Eine Fortsetzung der Therapie mit dem letzten Präparat wurde ohne Nebenerscheinung vertragen. Der Fall wurde wegen seiner Seltenheit mitgeteilt.

Bei MEYLER (62) wird von einer 28-jährigen Schwester berichtet, die bei anderen Gelegenheiten orale und parenterale Gabe von Penicillin ohne jede Nebenerscheinungen vertragen hatte. Nach Einnahme einer Tablette von 300000 E

Benzathin-Penicillin wegen ihres schmerzenden Halses beschrieb sie ihre Reaktion wie folgt: 10 Minuten später bemerkte sie ein brennendes Gefühl im Mund und zu gleicher Zeit Jucken der Fußsohlen. Zwei Minuten später juckten ihre Hände genauso, und sie begann stark zu schwitzen. Kurz danach bekam sie Kopfschmerzen und wurde schwindelig. Die Hautstellen, die zunächst gejuckt hatten, begannen jetzt zu schmerzen. Die Finger wurden weiß und die Fingerspitzen blutlos. Zehn Minuten danach bekam sie heftige Bauchschmerzen und mußte sich übergeben. Nach einiger Zeit trat an Stelle von Hautjucken und Schmerz ein Exanthem auf. Nach einigen Stunden fühlte sich die Patientin wieder in Ordnung, nur die Kopfschmerzen blieben zurück.

Von einer Anzahl Rekruten, die Spritzen mit Benzathin-Penicillin bekamen, entwickelten 1,3 % allergische Reaktionen, die von einer einfachen Urticaria bis zur schweren Serumkrankheit, Fieber, Hautausschlägen, geschwollene Lymphknoten bis manchmal zu hämorrhagischen erythema nodosum-ähnlichen Infiltraten reichten (MEYLER (63)).

In seinem neuesten Band berichtet MEYLER (64) über 614 Männer, die 1200000 E Benzathin-Penicillin erhalten hatten. Innerhalb von 28 Tagen kamen bei 2 % von ihnen Penicillinnebenerscheinungen vom Serumkrankheitstyp vor. Solch eine Reaktion zeigte sich bei nur einem Patienten unter 322, denen man eine zweite Spritze mit 1200000 E Benzathin-Penicillin gegeben hatte.

d) Clemizol-Penicillin

(1-(p-Chlorbenzyl)-2-pyrrolidyl-methylbenzimidazol-Penicillin G) ist im Handel unter dem Namen "MEGACILLIN" bekannt.

Nach BURCKHARDT (7) wurden zwischen 1958 und 1962 299 Patienten der Städtischen Poliklinik Zürich mit Megacillin behandelt, 3 von ihnen (1 %) zeigten allergische Hauterscheinungen. DENNIG (17) berichtet über die an einer inneren Abteilung mit einem jährlichen Durchgang von 2500 Kranken ge-

machten Beobachtungen von Antibiotica-Nebenerscheinungen. Bei 170 Patienten wurde Penicillin größtenteils als Procain- bzw. Novocain-Depot-Penicillin, aber auch als procainfreies Depot-Antihistaminpenicillin Neopenyl und Megacillin verabreicht. Bei 5 Patienten traten allergische Exantheme auf, die aber innerhalb von 2 bis 4 Tagen durch Antihistaminika und Absetzen des betreffenden Penicillins zum Abklingen gebracht werden konnten.

e) Penethamat-hydrojodid

(2-Diäthylaminoäthylester-hydrojodid des Penicillin G; "Bronchocillin", "Bronchopen", "Deripen", "Estopen", "Leocillin", "Neopenil", "Pulmo 500").

Im Februar 1953 warnte der amerikanische Importeur von Penethamat-hydrojodid - das in Dänemark hergestellt wird - alle Ärzte, daß innerhalb kürzester Zeit 25 Fälle von Anaphylaxie, davon 5 mit tödlichem Ausgang, bekannt geworden seien nach Gebrauch dieses langsam wirkenden Penicillins (MEYLER (61)).

In seinem Band von 1958 schreibt MEYLER (62), daß Penethamat-hydrojodid 30 mal mehr Nebenerscheinungen hervorruft als Procain-Penicillin. Im allgemeinen verursacht es akuten Schock, manchmal verbunden mit schwerem Asthma; aber auch Urticaria, Rhinitis, Schwellung der Speicheldrüsen und der Zunge, Tremor und Zuckungen wurden beobachtet.

In den Jahren 1955 und 1956 konnte KÄRCHER (41) eine auffallende Zunahme allergischer Hauterscheinungen bei Schwestern der Kinderabteilung der Städtischen Krankenanstalten Mannheim beobachten. Es war dabei immer eine heftige Rötung der Hände und der Gesichtshaut mit akuter Schwellung zu sehen. Die Schwestern waren fast ausschließlich mit dem Präparat "Pulmo 500" in Kontakt gekommen. Zahlreiche Schwestern mußten wegen der ausgeprägten Erscheinungen stationär aufgenommen werden. Eine epikutane Lappchentestung nach Abheilung der Hauterscheinungen ergab mit den verschiedenen in Betracht kommenden Antibiotika in einem großen Prozentsatz eine isolierte Allergie gegen "Pulmo 500". Den Ver-

fasser interessierte nun die Frage, warum gerade diese Penicillinverbindung häufiger zu allergischen Hauterscheinungen führte als das Penicillin G. Es wird betont, daß bei der epikutanen Testung mit gebrauchsfertiger Lösung von "Pulmo 500" nach 24 Stunden meist eine bullöse Reaktion beobachtet werden konnte. Solch starke Reaktionen waren bei Testungen mit Penicillin G vom Verfasser und seinen Mitarbeitern noch nie bemerkt worden. Daher testeten sie bei allen Schwestern mit nachgewiesener Allergie gegen "Pulmo 500" nach Abheilung der Hauterscheinungen die Einzelbestandteile, die zur Veresterung verwandt wurden. Das waren Penicillin-G-Kalium, Kaliumjodid und Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorid. In allen getesteten Fällen war Penicillin-G-Kalium negativ. Mit Kaliumjodid erhielt man 2 mal einen positiven Test in Form einer leichten Hautrötung. Bei einer Verdünnung des Diäthylaminoäthylchlorid-hydrochlorids von 1:1000 wurden in allen getesteten Fällen eine bullöse Reaktion gesehen. In dem Fall des Penicillin-Jodesters "Pulmo 500" ist also nicht die bei anderen Depotpenicillinpräparaten so oft angeschuldigte Procainkomponente der ursächliche Faktor der Allergie, sondern der zur Veresterung gebrauchte Alkohol oder vereinzelt der Kaliumjodidanteil als Ausdruck einer Jodallergie.

STOKLASKA und ZISCHKA (90) prüften "Pulmo 500" auf seine Toxizität an verschiedenen Versuchstieren. Bei der Ratte war nach s. c. und i. m. Applikation nur eine geringe Toxizität durch "Pulmo 500" eingetreten, die etwa der des Penicillin G entsprach. Die Toxizität ist jedoch nach Tier- und Applikationsart verschieden. Bei der Maus und beim Meerschweinchen beruhte die Toxizität auf die ungespaltenen Ester.

Die Beobachtung einer entzündlichen Reaktion der Speicheldrüsen - besonders der Parotis - bei einem Patienten, der mit "Estopen" behandelt wurde, machte SUBIZA (92). Die allergische Natur dieser Reaktion konnte nachgewiesen werden. Der Patient litt seit 3 Jahren an Asthma, das sich nach einem grippalen Infekt verschlimmerte und deswegen mit

"Estopen"-Injektionen gebessert werden sollte. Eine halbe Stunde nach der ersten Injektion traten Rötung und starkes Jucken der Gesichtshaut auf, außerdem geringer generalisierter Pruritus, Schwellung der Parotis, später der Submaxillardrüsen und Aphonie. Die entsprechenden Intracutanproben ergaben stark positive, papulöse Sofortreaktion; Kontrollen mit Serum und Penicillin waren negativ. Nach Absetzen des Medikaments und Benadrylgaben trat eine Normalisierung innerhalb von 24 Stunden ein. Der Fall ist deswegen interessant, weil die Beteiligung der Speicheldrüsen bei allergischen Reaktionen selten beobachtet wird.

f) Penicillin in öliger Suspension

BURCKHARDT (7) konnte auf Grund von 3556 Patienten, die in den Jahren 1951 bis 1962 an der Städtischen Poliklinik Zürich mit verschiedenen Penicillinpräparaten behandelt worden waren, zeigen, daß Procain-Penicillin in wäßriger Lösung weniger oft Urticaria hervorrief als z.B. Penicillin in Öl und Aluminiumstearat. Dabei erkrankten die Patienten mit Dermatosen durch Penicillin doppelt so oft (1,8 %) an Urticaria als die venerischen Patienten (0,9 %):

Penicillinart	Jahre	Behandelte Patienten	Patienten mit Nebenerscheinungen
Penicillin in Öl (PAM)	1951-53	1244	32 (2,5 %)
Procain-Penicillin in wäßriger Suspension	1954-62	1941	14 (0,7 %)
Megacillin	1958-62	299	3 (1,0 %)
Benzathin-Penicillin	1961-62	72	2 (2,8 %)
Gesamtzahl		3556	51 (1,4 %)

Über Nebenerscheinungen nach Penicillin in öliger Suspension berichtet KVORNING (51) in folgendem Fall. Ein 45-jähriger Setzer war im November erstmals wegen Lungenerkrankung

mit Penicillin an drei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt worden. Da keine sichtbare Besserung eintrat, kam er in Krankenhausbehandlung und erhielt dort wiederum Penicillin, diesmal in öliger Suspension und mit 2 % Aluminiummonostearat. Da bald darauf an den Injektionsstellen Spannungsgefühl auftrat, bekam er ein elektrisches Heizkissen, danach stellten sich am linken Gesäß landkartenartige rote Flecken mit ischämischem Zentrum und leichter Infiltration ein. In dem ischämischen Zentrum waren serumgefüllte Blasen. In diesem Zusammenhang gibt MARSDEN (56) die Beschreibung eines Falles von Ölgranulom, das vier Wochen nach einer 5-tägigen Behandlung mit einem Penicillin-Präparat aufgetreten war. Es handelte sich dabei wahrscheinlich um ein Penicillinpräparat, das Bienenwachs und Erdnußöl enthielt. Die Diagnose wurde histologisch gesichert.

g) Probenecid-Penicillin wird unter der Bezeichnung "Probecillin" und "Vebecillin" gehandelt.

Einen Bericht über die Behandlung von 190 Scharlachkindern mit oralen Penicillinpräparaten, denen Probenecid zugesetzt worden war, nämlich "Probecillin" (Astra) und "Vebecillin" (Astra) gibt STRÖM (91). Das Probenecid verlängert die Penicillinwirkung durch Verlangsamung der Ausscheidung in der Niere. Das Medikament wurde 14 Tage lang gegeben. Die Wirkung auf den Scharlach war zufriedenstellend, aber es traten bei 58 (30,5 %) der Fälle ernsthafte allergische Erscheinungen auf. Die Zahl der Hautreaktionen war weit größer als gewöhnlich, wo Penicillin allein benutzt wurde. Alle Kinder hatten Exantheme, zahlreiche Fieber, und eine kleine Anzahl hatte Erscheinungen der Ektodermosis erosiva pluriorifacialis. Bei 6 Kindern trat Urticaria auf, die restlichen 52 hatten einen maculopapulären Hautausschlag. Ein 7-jähriges Mädchen wurde von einem schweren bullösen und pseudomembranösen Reaktionstyp, der sich auf die Haut und Mucosa erstreckte, befallen; außerdem traten hohes Fieber und schwere Conjunctivitis auf. Nach Meinung des Verfassers

scheint die Verbindung von Probenecid mit Penicillin hinsichtlich allergischer Nebenerscheinungen eine ziemlich unglückliche zu sein.

3. Halbsynthetische Penicilline

Durch geeignete Behandlung von Kulturen eines auf besondere Weise gezüchteten Penicillinstammes gelang es BACHTELOR und Mitarbeitern (1959) die 6-Aminopenicillansäure herzustellen. Von ihr lassen sich eine große Anzahl von halbsynthetischen Penicillinen ableiten, die aber zum Teil auch allergische Erscheinungen aufweisen.

a) Aminobenzyl-Penicillin (Ampicillin) =

6-D(-)- α -Aminophenyl-acetamido-penicillansäure wird in England unter dem Namen "Penbritin" hergestellt.

Nach MEYLER (64) verursachte dieses Antibiotikum bisher nur wenige Nebenerscheinungen; es wurde von einem urticariellen Erythem, von Purpura und bei einem Patienten mit Syphilis von einer Herxheimer-Reaktion berichtet.

ZYLKA, CHRISTNER und MOERS (107) beobachteten an 9 von 85 Patienten nach Gabe von Ampicillin allergische Hauterscheinungen, die von leichter Urticaria bis zum generalisierten Exanthem zum Teil mit Haut- und Gesichtssödenen reichten. 2 der 9 Patienten hatten schon vorher einmal allergische Erscheinungen nach Penicillinbehandlung gehabt; bei einem dieser Patienten konnte eine Allergie gegen Penicillin G, Propicillin und Ampicillin nachgewiesen werden. Die allergischen Reaktionen traten entweder sofort nach Behandlungsbeginn (3 mal) oder zwischen dem 10. bis 15. Behandlungstag auf (7 mal). Insgesamt war man gezwungen, bei 13 der 85 behandelten Fälle das Ampicillin abzusetzen, von den meisten Patienten wurde es jedoch relativ gut vertragen. Über 28 Patienten, die "Penbritin" - ebenfalls ein orales Breitpektrumpenicillin - in einem Zeitraum von mindestens 5 Tagen erhielten, berichten STEWART, COLES, NIXON und HOLT (89). Nur bei 3 Typhus-Dauerausscheidern wurde ein

vorübergehendes Exanthem beobachtet. 8 Kinder mit schwerer Coli- und Streptokokkeninfektion des Harntraktes sprachen auf die Behandlung mit dem Penicillinpräparat schnell an, dagegen zeigte sich kein Effekt bei 6 Typhus- und 2 Coli-Dauerausscheidern.

b) Dimethoxybenzamido-Penicillin (Methicillin) =
6-(2,6-Dimethoxy-benzamido)-penicillansäure;
"Celbenin", "Cinopenyl", "Staphcillin".

Nach MEYLER (64) handelt es sich bei den bisher wenig berichteten Nebenerscheinungen im wesentlichen um Pyrexie, Unwohlsein, Hautausschlag, Eosinophilie und Neutropenie.

c) Phenoxyäthyl-Penicillin (Phenethicillin) =
6-(α -Phenoxypropionyl-amino)-penicillansäure;
"Alpen", "Broxil", "Chemipen", "Darcil", "Maxipen",
"Oralopen", "Senopen", "Syncillin".

Da man bisher gehofft hatte, halbsynthetisches Penicillin bei Patienten mit Penicillin-Allergie ersatzweise anwenden zu können, berichten GRIEP und FRIEDMAN (33) über Testuntersuchungen mit Phenethicillin, die bei zwei Patienten mit Penicillin-Allergie gemacht wurden. Es fanden sich gekreuzte Antigeneigenschaften zwischen Penicillin G und Phenethicillin, die im Scratchtest, bei passiver Übertragung und durch Hämagglutination nachgewiesen wurden.

Bei MEYLER (64) wird über eine Gruppe von 101 Patienten gesprochen, bei denen Phenethicillin angewandt wurde. 4 Patienten wiesen allergische Nebenerscheinungen auf, einer eine Dyspepsie, 2 einen bitteren Geschmack im Mund und einer hatte ein trockenes Gefühl in der Brust. Eine allergische Reaktion mit Urticaria, Atembeschwerden, Übelkeit und Kollaps entwickelte sich bei einem 54-jährigen Mann 20 Minuten nach Einnahme einer Tablette Phenethicillin.

4. Penicillinkombination mit anderen Antibiotika

"Streptopenin" und "Suspenin" sind Penicillin-Streptomycin-Gemische.

BJÖRLIN und GYNNING (2) beschreiben die histologische Untersuchung der Gewebsreaktionen weißer Ratten nach Injektion zweier Penicillinpräparate, Streptopenin und Suspenin. Nach der Injektion des im Versuch befindlichen Penicillinpräparates in die Glutäalmuskulatur weißer Ratten entnahmen Verfasser in bestimmten Zeitabständen Gewebe zur Untersuchung. Es zeigte sich, daß beide Präparate, Streptopenin jedoch stärker, das Gewebe; Fett, Muskulatur und Gefäße schädigen. Schon 30 Minuten nach der Injektion wandern Entzündungszellen in das geschädigte Gewebe ein; die Fettzellen und die Muskelfasern degenerieren und werden von dem gesunden Gewebe durch die Entzündungszellen getrennt. Bei den Versuchen wurde zur Kontrolle auf der entgegengesetzten Seite in die Glutäalmuskulatur physiologische Kochsalzlösung injiziert, wobei sich keine Reaktion zeigte.

5. Xanthocillin ist ein aus dem Mycel eines speziellen Stammes von *Penicillium notatum* isoliertes Antibiotikum.

Nach LANGER (52) wurde der erste Literaturbericht über 2 Kontaktekzeme nach Anwendung von Xanthocillin 1956 von PIPER erstattet. Während die Sensibilisierungsquote der Kombination Tyrothricin-Xanthocillin 1956 noch von KLEINE-NATROP (45) mit 0,2 % angegeben wurde, läßt sich in den letzten Jahren mit zunehmender Verbreitung der Kombination eine Erhöhung der Sensibilisierung feststellen. Noch 1960 stellte DOHN (20) in einer Literaturübersicht über Kontaktallergien gegen Antibiotika fest, daß die Sensibilisierungsquote für Tyrothricin-Xanthocillin unter 1 % liege. Auf der Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1960 in Hamburg berichtet DOHN (20) über ein Testverfahren, das an der Universitätshaut-

klinik München herausgearbeitet worden war, um zu ermitteln, ob die Sensibilisierungsquote der Lokalantibiotika Neomycin und Xanthocillin im Laufe der letzten Jahre zugenommen hat. Es wurde dazu seit einigen Monaten ein Antibiotikablock aus 11 gebräuchlichen Antibiotika zusammengestellt und routinemäßig mitgetestet. Von 340 Patienten fanden sich in 11 Fällen positive Reaktionen auf Xanthocillin allein oder Xanthocillin und ein oder zwei andere Allergene der Standardreihe. Jüngste Untersuchungen von BANDMANN und DOHN (1) ergaben innerhalb eines Jahres an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München 32 Ekzematiker mit einer Xanthocillin-Kontaktallergie. Von diesen war bei 13 Patienten ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Xanthocillin-Allergie und klinischem Krankheitsbild vorhanden. 12 Patienten waren monovalent auf Xanthocillin allergisch; bei den übrigen war die Xanthocillin-Allergie meist mit einer oder mehreren Kontaktallergien gegen andere bactericide Stoffe verbunden. Tyrothricin-Allergien wurden allein niemals, jedoch bei 4 der Patienten mit Xanthocillin-Allergie gekoppelt beobachtet.

CRAMER (15) berichtet über 8 Fälle von Xanthocillin-Ekzemen nach Behandlung mit Xanthocillin-Salbe bzw. -Puder, die von 1959 - 1961 im Krankengut der Hautklinik der Medizinischen Akademie Erfurt gefunden wurden und durch epikutane Testungen gesichert werden konnten. Dabei wurden im einzelnen folgende Befunde festgestellt:

- 1) Akutes Ekzem (Unterschenkel),
- 2) Nässendes, pustulöses Ekzem (Gesicht, Rücken),
- 3) Urticarielles Exanthem (generalisiert),
- 4) Hämorrhagisch-papulöses Exanthem (generalisiert),
- 5) Akutes, nässendes Ekzem (Genitale, Oberschenkel),
- 6) Erythrodermales trockenes Ekzem (generalisiert),
- 7) Pustulöses Ekzem (Genitale, Bauch, Oberschenkel),
- 8) Akutes, nässendes Ekzem (Ohren, Hals, Axilla).

Bei den 8 Fällen war eine früher Überempfindlichkeit gegen

Arzneimittel nicht bekannt geworden.

Aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf wurden 1962 18 Beobachtungen von Xanthocillin-Allergie, die durch Polycidsalbe ausgelöst wurden, im Laufe der letzten zwei Jahre mit deutlicher Zunahme der Fälle im vergangenen Jahr von JANNASCH (40) beschrieben. 13 von den 18 Patienten mußten wegen der Schwere und Ausdehnung der Erscheinungen stationär behandelt werden. Sämtliche Fälle wurden durch positive Epikutantests auf Polycid und Xanthocillin belegt. Tyrothricin reagierte dagegen im Epikutantest stets negativ.

Im dermatologischen Krankengut von LANGER (52) wurden in 13 % der Getesteten positive Reaktionen auf Xanthocillin gesehen. Kontrolluntersuchungen bei Diabetikern ergaben dagegen nur Werte von 3 %. Die Symptome der folgenden 5 Patienten wurden näher beschrieben:

Fall 1: Eine 50-jährige Hausfrau litt seit 1953 an rezidivierende Unterschenkelgeschwüre, die zeitweise mit Xanthocillinpuder behandelt wurden, wobei keine Unverträglichkeitserscheinungen auftraten. Nach der Behandlung einer Rhagade am rechten Ohr ebenfalls mit Xanthocillinpuder, trat plötzlich ein akutes Ekzem in der Umgebung des Ohres auf mit Ausbreitung auf Hals und Thorax.

Fall 2: Eine 48-jährige Hausfrau, die 1960 eine Mamma-Amputation durchmachte, entwickelte durch das Tragen einer Brustprothese ein Ekzem. Nach Behandlung mit Xanthocillinpuder verschlimmerte sich der Zustand durch starke Exacerbation und Generalisierung.

Fall 3: Eine 50-jährige Krankenschwester unterzog sich einer dermatologischen Behandlung wegen eines seit längerer Zeit bestehenden seborrhoischen Ekzems des Kopfes. Plötzlich trat eine akute Hautreizung mit Hauptlokalisation in der rechten Axilla auf, die zunächst nicht erklärt werden konnte. Schließlich gab die Schwester die Anwendung

von Xanthocillinpuder in der rechten Axilla zu.

Fall 4: Ein 4-jähriger Diabetiker wurde mehrfach wegen Ekzem behandelt. Ekzematöse Veränderungen an Naseneingang und Wangen erforderten Anwendung von xanthocillinhaltiger Polycidsalbe. Danach entwickelte sich eine starke Rötung des Gesichts mit erheblichen ödematösen Veränderungen und Ausbreitung des Ekzems auf Hals und Thorax.

Fall 5: Eine 65-jährige Hausfrau wurde seit Jahren von rezidivierenden Unterschenkelgeschwüren heimgesucht. Nach der Behandlung eines Furunkels an der linken Schulter mit Xanthocillinsalbe beobachtete man ein akutes Ekzem an Schulter, Hals und Gesicht.

B. STREPTOMYCIN-ALLERGIE

1. SYMPTOME

Es besteht eine gewisse Übereinstimmung in symptomatologischer wie in pathogenetischer Hinsicht zwischen Penicillin und Streptomycin. Bei Streptomycin treten nämlich sämtliche Hautreaktionen auf, wie sie von der Penicillinallergie her bekannt sind (SCHEIFFARTH (81)). Im Gegensatz zu Penicillin, dessen unmittelbare Nebenwirkungen so gut wie immer allergischer Natur sind, führt die Anwendung von Streptomycin in dosisabhängiger Häufigkeit einerseits zu rein toxischen Wirkungen wie z.B. Vestibularis- und Akustikusschädigungen, andererseits zu sicher allergischen Reaktionen wie z.B. die Kontaktdermatitis. Echtes allergisches Streptomycinfieber ist meist begleitet von anderen Schockfragmenten wie Urticaria, Exanthem, Gelenkschwellungen usw., erscheint gewöhnlich erst in der zweiten Behandlungswoche oder später und zwingt dann nicht selten zur Aufgabe der Behandlung.

2. SENSIBILISIERUNGSMODUS

Als weiteren Unterschied zum Penicillin besitzen Streptomycin und auch Dihydro-Streptomycin als Kontaktantigene eine besonders hohe Allergenpotenz (SCHÖNFELD (1951), zitiert nach HANSEN (34)). Dieses recht aggressive Allergen kann, wenn man ihm nur häufig und lange genug ausgesetzt ist, sogar als "obligates Allergen" bezeichnet werden; jedenfalls, wenn es durch Tröpfchenkontakt via Gesichtshaut und Konjunktivalschleimhaut eindringt. Hierfür spricht unter anderem die Beobachtung von MARCUSSEN (1949), der bei Krankenschwestern - die damit Kranke injizierten, also nur in schwacher Berührung kamen - nach knapp 100 Injektionen eine Sensibilisierung in 2 %, nach mehr als 200 Injektionen

eine Sensibilisierung in 50 % und nach mehr als 300 Injektionen eine Sensibilisierung in 90 % feststellen konnte (HANSEN (35)). Aber nicht nur bei direktem Kontakt sondern sogar über einen Zwischenträger - "derivative Allergie" - kann es zu einer Sensibilisierung kommen, z.B. des Laborpersonals durch Liquoruntersuchungen streptomycinbehandelter Meningitiden (HADENGUE (1949), zitiert nach ZINSIUS) oder der Zimmergenossin einer Krankenschwester, die tagsüber die Streptomycinspritzen in einem Tuberkulosesanatorium herrichtet (BROWN (1952)).

3. KONTAKTEKZEM ALS HAUPTNEBENERSCHEINUNG

Die Streptomycin-Allergie kommt nach RAJKA, E. (76) vor allem in Form eines Kontaktekzems vor, vornehmlich an Händen, im Gesicht und Nacken, aber insbesondere um die Augen herum (mit Bindehautentzündung). Streptomycinekzem ist fast immer von beruflichem Charakter und tritt bei den mit der Herstellung von Streptomycin Beschäftigten, sowie bei den damit arbeitenden Ärzten und dem Pflegepersonal auf. Der Großteil der Krankenschwestern sensibilisiert sich in Tuberkulose-Anstalten, doch zeigen sich nicht bei jeder klinische Symptome, einige sind demnach nur latent allergisch. MARCUSSEN (1949) fand bei 32 von 157 Pflegerinnen positive Epikutanproben, klinische Symptome waren jedoch nur bei 6 nachweisbar. Diese Schwestern können ihren Beruf eventuell gar nicht mehr ausüben, selbst dann nicht, wenn sie keine Streptomycininjektionen mehr geben, weil schon die in der Luft vorhandenen Sporen zum Aufflammen des Hautprozesses genügen, so daß sie nur in völlig "streptomycinfreier" Umgebung symptomlos werden. Während also das Krankenpersonal ziemlich anfällig ist, erwerben die behandelten Patienten selbst nach HANSEN (34) keine primär epidermale Sensibilisierung. Der Prozentsatz des erkrankten Pflegepersonals wird in den einzelnen Berichten verschieden

hoch angegeben und variiert von 5 % (CROFTON und FOREMAN (1948)), über 47 % (BERNARD, MELLE und WOLFF (1949)) bis 90 % (MARCUSSEN (1949) und FEGELER (1959)). Diese Differenzen sind je nach Umfang und Dauer des Umgangs mit Streptomycin beobachtet worden (FEGELER (23)). Von zwei Krankenschwestern mit nachgewiesener Streptomycin-Allergie, zeigte die eine gleichzeitig auch eine im Epicutantest nachweisbare Allergie gegen Penicillin, bei der anderen bestand eine Epidermophytie der Zwischenzehnräume. Ekzeme nach Anwendung streptomycinhaltiger Salben sind seltener beobachtet worden (GOLDMAN 1 %; MILLER, SLATKIN, WECHSLER und JOHNSON 3,7 %). Allergische Nebenwirkungen nach parenteraler Applikation gleichen weitgehend denen des Penicillins, sind allerdings seltener. Schleimhautveränderungen nach parenteraler Gabe sind wohl nur selten auf eine Allergie, sondern überwiegend auf den Eingriff des Streptomycins in die Symbiose der Schleimhautflora zurückzuführen (GOLDFEDER und WACKER). Klinisch werden sie im Mund als aphthöse Stomatitiden, daneben auch als Dermatostomatitis beschrieben. Außerdem wurden - neben Schleimhautsymptomen - Urticaria, Quincke'sches Ödem und auch exfoliative Dermatitis beobachtet (FEGELER (23)). Über Streptomycinreaktionen als Berufsallergie sind inzwischen weitere Beobachtungen mitgeteilt worden von DUFOUR (1948), GOLDMAN und FELDMAN (1948), SHINGFELLOW (1948), SMITH (1948), SIMON (1949, 1. c.) sowie RAUCHWERGER, ERSKINE und NAILS (1948), zitiert nach SCHEIFFARTH (81). PASCHOUD (72) erwähnt in diesem Zusammenhang noch LEVIN und MOSS (1949), MEJER (1949), ZAFFI (1952), NEGRETE (1954), PAPAROPULI (1954). Im wesentlichen handelt es sich dabei um Kontaktekzeme, wie sie auch nach längerem Umgang mit Penicillin beobachtet worden sind. CHEYMOL (1955) behauptet auf Grund vorliegender Erfahrungen der großen Pariser Krankenanstalten, daß Streptomycin - welches im Grunde genommen häufiger aller-

gisiere als Penicillin - weniger oft schwere Zwischenfälle durch allergische Reaktionen verursacht. Er erklärt dieses scheinbare Paradoxon mit dem Hinweis darauf, daß Streptomycin bei parenteraler Applikation seltener zur Sensibilisierung führt als bei äußerlicher Anwendung (SCHEIFFARTH (81)).

Das Kontaktekzem, das zunächst an Händen, Gesicht und periorbital (Blepharo-Konjunktivitis) lokalisiert ist, generalisiert bei weiterem Kontakt auch über die bedeckten Körperstellen oft unter Beteiligung der Mundschleimhaut. Durch Aufklärung und Merkblätter über den Umgang mit Streptomycin (Gummihandschuhe, Schutzbrille usw.) scheint die Häufigkeit der Kontaktreaktionen gesenkt worden zu sein.

4. TESTMETHODEN

Die Diagnose des Kontaktekzems erfolgt durch positive Lappchentests (1 - 5 %ig), die nicht selten - besonders aber die Intracutanprobe, beginnend mit 1:10000, d.h. verabfolgte Testdosis ist 1 Gamma! - zu generalisierter Dermatitis oder Schockerscheinungen führen können (HANSEN (1952)). Der einfache Prausnitz-Küstner ist fast stets negativ, gelingt aber in der Modifikation ("Serumschiene"). Den Nachweis präzipitierender Antikörper haben SCHEIFFARTH und Mitarbeiter (1953) erbracht. Außer strikter Karenz (Arbeitsplatzwechsel) ist auch eine Desensibilisierung bis zur vollen therapeutischen Dosis möglich und besonders bei tuberkulös erkranktem Pflegepersonal verschiedentlich mit Erfolg durchgeführt worden (SANDLER (1955), JAHRMÄRKER (1955), zitiert durch HANSEN (34)).

Eine neue Testmethode, die für Kontaktekzeme auf Streptomycin verwendet wurde, beschreibt CHANIAL (10). Mit der Spitze einer Injektionsnadel werden an der Haut des Unterarms oder des Rückens 4 je 1 cm lange Linien im Abstand von 3 - 4 mm gezogen, welche nur das Stratum corneum abreißen sollen und rechtwinkeling dazu ebenfalls 4 kreuzende Linien. Das vermutete Allergen wird entweder direkt

oder mit Hilfe eines imbibierten Stofflappchens aufgebracht. Nach einem Kontakt von 10 - 20 Minuten wird die Reaktion abgelesen ("oder die Stelle mit einfacher Gaze bedeckt, um am nächsten Tag abgelesen zu werden"). Dieselbe Methode der oberflächlichen Scarifikation kann zur Desensibilisierung verwendet werden.

5. WIEDERHOLTE BEHANDLUNG MIT STREPTOMYCIN UND DIE MÖGLICHKEIT EINER SENSIBILISIERUNG

Im Gegensatz zu Penicillin scheint durch mehrfache Behandlung die Chance einer Sensibilisierung nicht anzusteigen. Nach einer Übersicht von 3000 Fällen (KEEFER und HEWITT (1948)) treten mehr als 90 % der allergischen Reaktionen während der ersten Kur auf, bei Wiederholungskuren nur noch ganz vereinzelt. Um den 7. bis 14. Tag zeigen etwa 7 % der Behandelten Hauterscheinungen, häufig von Fieberanstieg begleitet, meist in Form makulo-papulöser und urticarieller Exantheme (HANSEN, (34)). Nach RAJKA, E. (76) kommen nur bei 6,2 % der behandelten Kranken Hautmanifestationen vor. Diese Erscheinungen sind jedoch in der Regel passagerer Natur, so daß in etwa 70 % der Fälle einer Weiterbehandlung mit Streptomycin nichts im Wege steht. Ähnlich wie beim "9-Tage-Exanthem" des Salvarsans ist die allergische Reaktion "erloschen" und tritt nicht mehr in Erscheinung. Selten - meist bei primärer Schleimhautbeteiligung des Mundes und der Zunge - entwickelt sich eine exfoliative Dermatitis (HANSEN (34)).

6. STREPTOMYCIN ALS HISTAMINLIBERATOR

Eine neuere Behauptung, daß Streptomycin nicht als echtes Allergen, vielmehr - in seiner Eigenschaft als Diguanidinbase - als unmittelbarer Histaminliberator wirke, hält HANSEN (35) nur für eine Teilwahrheit; der Allergencharakter bleibt unbezweifelbar. Wenn den Beobachtern der Antikörpernachweis

nicht gelingt, so liegt dies an der "Technik" oder an "endogenen" konditionellen Umständen. Als Beispiel gibt er folgenden Fall an: Eine Krankenschwester hatte ein Gesichtsekzem, dessen Streptomycinursache - sie arbeitete auf einer Tuberkuloseabteilung - noch unbekannt war beziehungsweise von ihrem behandelnden Arzt abgelehnt wurde. Sie reagierte auf eine Intracutanprobe von nur 250 E (= 150 ~~g~~) Streptomycin negativ am Injektionsort, dafür aber schon nach 10 Minuten mit einem schnell anschwellenden - doch glücklicherweise noch beherrschbaren - anaphylaktischen Schock und grobem Quincke-Ödem im Bereich der dermatitischen Gesichtshaut.

7. STREPTOMYCIN-ALLERGIE DES PFLEGEPERSONALS

Bei 600 Schwestern, die während ihres Dienstes mit Streptomycin Kontakt hatten, wurden nach WILSON (103) 11 mal Streptomycin-Dermatitis beobachtet. Die Dermatitis tritt meist an den Streckseiten und Seitenflächen der Finger auf und erstreckt sich oft auf Handrücken und Unterarme. Meist ist auch das Gesicht mit befallen, speziell die Lider, die stark anschwellen. Nach Abheilen der Dermatitis hinterbleibt oft eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Alkali und andere irritierende Substanzen. Lämpchentests wurden mit einer 5 %igen, wäßrigen Streptomycinlösung über 48 Stunden durchgeführt. Mit Ausnahme eines Falles reagierten alle Patienten positiv. Der eine in der Lämpchenprobe negativ reagierende Fall war jedoch gleichfalls positiv bei intradermale Test. Die einmal erworbene Überempfindlichkeit verliert sich selten von selbst. In 5 Fällen jedoch gelang die Desensibilisierung mit täglichen intramuskulären Injektionen (1. Dosis = 10 mg, letzte Dosis 1 g etwa am 45. Tag). Nach der Desensibilisierung waren Lämpchentests mit 20 %iger Streptomycinlösung bei allen 5 Fällen negativ und die Schwestern konnten wieder mit Streptomycin umgehen ohne zu erkranken. Allerdings stellte sich auch in diesen Fällen die Überempfindlichkeit nach etwa 1 bis 1 1/2

Jahren wieder ein. Die Desensibilisierungsbehandlung ist nach Ansicht des Autors nicht befriedigend und sollte unterbleiben, falls nicht besondere Umstände den Umgang mit Streptomycin weiterhin unbedingt erforderlich machen.

1958 berichtet WILSON (104) über 14 Fälle von Streptomycin-Dermatitis, die im Zeitraum von 8 Jahren unter dem weiblichen Pflegepersonal eines einzigen Londoner Krankenhauses beobachtet werden konnten, wobei wie gewöhnlich Hände, Arme und Augenlider, seltener auch die Wangen, Nacken und Beine befallen wurden. Nur in einem Fall kam es zum spontanen Verschwinden der Allergie. Die Häufigkeit ekzematöser Erscheinungen wird mit 1 auf 4000 Injektionen angegeben. Nach Gebrauch von Gummihandschuhen und Gesichtsmasken beim Hantieren mit Streptomycin wurden keine weiteren Neuerkrankungen mehr gesehen. Bei 18 Schwestern fielen die Lappchentests bis auf einen Fall (Pfleger) positiv aus. Die Überempfindlichkeit verliert sich selten. Es nimmt deshalb nicht wunder, daß von den 18 Schwestern 3 den Beruf wechseln mußten, eine konnte nach Desensibilisierung wieder arbeiten. Sie wird mit steigenden Dosen zuerst subcutan, dann intramuskulär durchgeführt. In 6 von den 18 Fällen war sie erfolgreich, aber nach einem Jahr waren 2 Patientinnen wieder rückfällig.

15 Krankenschwestern, die Streptomycin handhabten, entwickelten nach GRECO (32) an den Händen und/oder Augenlidern Dermatitiden, die eindeutig auf den Kontakt mit Streptomycin zurückgeführt werden konnten. Von den Krankenschwestern, die dauernd und häufig Kontakt mit dem Antibiotikum hatten, kam es in 90 % zu Dermatitiden - ein Beweis für seine starke ekzematogene Wirkung. Die klinische Hautempfindlichkeit entwickelt sich nach etwa 3 Monaten häufigen Kontakts. Für die Hauttests genügen Lösungen von 1 bis 2 %. Die Läsionen verschwinden meist nach mehrtägiger Vermeidung des Kontakts.

Seit November 1956 konnten CHANIAL und RIVOIRE (11)

im Allergie-Laboratorium der Hautklinik 101 Krankenhausangestellte der Lyoner Kliniken (ohne Schwestern!) mit Berufsdermatosen identifizieren. Unter diesen fanden sich allein 34 Streptomycin-Ekzeme. Bei nicht wenigen der Erkrankten tritt eine allmähliche Desensibilisierung ein, die ein Verbleiben im Beruf möglich macht. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Penicillin-Ekzeme mit 9 Fällen erst an 3. Stelle rangierten.

REBAUDI (78) schilderte 1958 kurz 3 Fälle von Unverträglichkeit gegenüber Streptomycin, die sich in Fieber, Schweißausbrüchen, Urticaria gigantea und Ödem an Lippen und Augenbrauen äußerte. Durch Behandlung von 1 g C und entgiftenden Leberpräparaten ließ sich in kurzer Zeit eine völlige Verträglichkeit von Streptomycin erreichen.

Auffällig häufig - nämlich in 18,4 bis 42,8 % - erkrankten nach GEORGIEV und BALABANOFF (30) Krankenschwestern in Fachabteilungen für Tuberkulose infolge Kontakts mit Streptomycin. Klinisch äußerte sich die Allergie in Urticaria, Schleimhautödem, Juckreiz, Trockenheit im Hals, ekzemartiger Dermatitis, Konjunktivitis und Otitis, manchmal begleitet von Übelgefühl, Brechreiz und Migräne. Die anfangs monovalente Überempfindlichkeit gegen Streptomycin kann später in eine polyvalente unspezifische Sensibilisierung umschlagen.

8. ALLERGIE NACH BEHANDLUNG VON TUBERKULOSE-PATIENTEN MIT STREPTOMYCIN

RADENBACH und AMANN (75) referierten 1958 auf der 18. wissenschaftlichen Tagung der Deutschen Tbc-Gesellschaft in Hamburg über 182 Tuberkulosekranke, die mit Mischstreptomycinsulfat in Tages- und Einzeldosen von 1,0 behandelt wurden. Es kam darauf bei 51 Patienten (28 %) zu akuten Nebenwirkungen. Diese Erscheinungen waren bei Frauen etwas häufiger als bei Männern; 1/3 der Kranken klagte spontan und 2/3 machte Angaben erst nach näherem Befragen. Die Beschwerden nehmen im allgemeinen mit der

Höhe der Dosierung zu und sind bei Bettruhe weniger deutlich als bei körperlicher Tätigkeit. Es handelt sich bei diesen akuten Nebenwirkungen um Paraesthesie-artige Sensationen der Gesichtshaut, die als Freisetzung endogenen Histamins vor allem aus den Gewebsmastzellen gedeutet werden. Zu Beginn der Behandlung treten diese Nebenwirkungen stärker auf und gehen bei täglicher Behandlung relativ am schnellsten wieder zurück. Dies wird durch die Behinderung der Wiederauffüllung der Histamindepots erklärt. Bei 43 Patienten mit ausgeprägten Erscheinungen wurde die Beeinflussbarkeit durch Antihistaminica geprüft. Es trat - wie erwartet - ein prompter Effekt ein, der optimal war, wenn das Antihistaminicum zugleich mit der Streptomycingabe verabreicht wurde.

510 tuberkulöse mit Streptomycin behandelte Patienten wurden von CHAKRAVARTY und SIRCAR (9) intradermal mit Streptomycin (10 mg) getestet. 60 zeigten eine Reaktion vom verzögerten Typ. 56 der positiv reagierenden Patienten hatten auch klinisch allergische Erscheinungen, hauptsächlich Juckreiz an der Infektionsstelle. Die 4 restlichen wurden als "falsch Positive" gedeutet.

42 Schwestern wurden epicutan mit 1 und 10 % Streptomycinlösung getestet. 9 Probanden zeigten bei 10 % positive Reaktionen, aber nur 2 dieser 9 bekamen eine Dermatitis nach Umgang mit Streptomycin. Zum Testen wird eine 1 %ige Lösung empfohlen.

MASSE (57) beschreibt den Krankheitsverlauf einer 69-jährigen Frau, die am Abend der ersten wegen Tuberkulose verordneten Streptomycininjektion unter 40° C Fieber ein generalisiertes Erythem bekommt, das im Gesicht beginnend, dann aber auch Stamm und Extremitäten ergreift. Bald danach tritt eine ödematöse Schwellung der Haut und Schleimhäute, Stomatitis und Glossitis sowie Anurie auf. Erst nach 5 Tagen bessert sich der Zustand langsam, in einer weiteren Woche sah man eine scarlatiniforme Schuppung, und nach 18 Tagen war der Prozeß geheilt. 2 Monate später wird nach Operation eines

kalten Abszesses Streptomycin in die Wunde nach Curettage des Knochenherdes gestreut. Einige Stunden darauf tritt prompt ein schweres Rezidiv unter identischen Symptomen auf; erst nach Auswaschung der Puderreste und Behandlung mit Tifomycin, Vit B, Strophanthin und Plasma heilt der Prozeß wieder ab.

Über einen 27-jährigen Patienten mit Tbc der Lunge berichten FAINSHTEN und KNYAZEN (22). Der Patient hatte sich bei einer täglichen Verabreichung von 0,5 g Streptomycin in Kombination mit 10 g PAS zufriedenstellend gefühlt, als plötzlich am 34. Behandlungstag schwere toxisch-allergische Erscheinungen auftraten, die sich in Kopfschmerzen, Durchfall, Hautausschlag an Rumpf und Extremitäten, Gesichtsödem und Leberschwellung äußerten. Nach Absetzen von Streptomycin und PAS sowie Einleitung einer konservativen Therapie in Kombination mit Penicillin, gingen die allergischen Erscheinungen allmählich zurück.

Bei MEYLER (61) werden 150 Patienten erwähnt, an denen die Nebenerscheinungen einer einzigen Injektion von Streptomycin studiert wurden. Bei 55 Patienten fanden sich die folgenden Symptome: 41 hatten eine Paraesthesie an und um den Mund, 11 litten an Ermüdung, 10 an Schwindelgefühl und Ataxie, sowie 10 an Kopfschmerzen. Bei 19 Patienten waren die Symptome von ernsterer Natur.

9. STREPTOMYCIN ALS PROVOZIERENDER FAKTOR DES LUPUS ERYTHEMATODES

Nach POPCHRISTOV und KAPNILOV (73) wirkt Streptomycin als provozierender und aggravierender Faktor beim Lupus erythematodes mit, was an einigen Patienten beobachtet werden konnte. In Bulgarien ist deswegen die Behandlung des Erythematodes mit Streptomycin verboten worden. Es wurde beobachtet, daß bei Personen, die mit Streptomycin hantierten oder im Verlauf irgendeiner Erkrankung mit Streptomycin behandelt worden waren, ein Lupus erythematodes

auftrat, weswegen man an eine provozierende Wirkung des Streptomycins beim Zustandekommen des Lupus erythematodes denken muß. Auf Grund dieser an 10 Fällen gemachten Erfahrungen wird eine strenge Überwachung aller Personen, die mit Streptomycin in Berührung kommen, gefordert und besonders solcher, die auf das Streptomycin in Form einer allergischen Dermatitis reagieren.

10. ÜBERBEWERTUNG DER STREPTOMYCIN-ALLERGIE

MISHUSTINA (66) dagegen meint, daß Streptomycin trotz Nebenerscheinungen nicht abgestellt werden sollte, da es unter allen Antibiotika am wenigsten toxisch ist. Außerdem behauptet er, daß die von ihm behandelten allergischen Nebenerscheinungen immer so schwach ausgeprägt waren, wodurch ein Einstellen der Kur nicht notwendig wurde - höchstens eine 2 bis 3-tägige Unterbrechung oder Verabreichung des Streptomycins in zwei Tagesdosen.

Daß eine Streptomycin-Allergie oft überbewertet wird, zeigt folgender - von BOLGERT, AMADO, POISSON, VEYNE und GARTENLAUBE (4) beschriebener - Krankheitsfall. Es wird ausführlich geschildert, wie eine Krankenschwester über Jahre wegen eines angeblichen Antibiotikaekzems - insbesondere wegen Streptomycin-Unverträglichkeit, erworben auf einer Tbc-Station - mit allen möglichen Mitteln untersucht und getestet wurde, wie sie beurlaubt, wieder eingestellt und schließlich sogar als berufskrank pensioniert wurde, wie sie dann aus anderen Gründen als Ehefrau wieder ekzematös wurde, wie sich aber schließlich nicht die geringste Überempfindlichkeit gegen Streptomycin nachweisen ließ. Der Fall wird als Beweis dafür angegeben, daß zu oft Streptomycin-Überempfindlichkeiten angenommen werden.

11. ALLERGIE GEGENÜBER DIHYDROSTREPTOMYCIN

Während SULZBERGER und DISTELHEIM (1952) - zitiert von

PASCHOUD (72) - nachweisen, daß die Überempfindlichkeit gegenüber Streptomycin sich zugleich auch gegen Dihydrostreptomycin richtet, schränkt RAJKA, E. (76) diese Aussage ein, wenn er behauptet, daß Dihydrostreptomycin nur in kleinerem Ausmaß allergische Symptome zustandezubringen vermag. GRECO (32) erhielt bei 15 Krankenschwestern mit Allergie gegenüber Streptomycin nur in zwei Fällen gleiche Ergebnisse mit Streptomycin- und Dihydrostreptomycin-Patch-Tests. CHANIAL und RIVOIRE (11) behaupten sogar, daß seit Verwendung des Dihydrostreptomycins die Zahl der Allergisierungen nachgelassen habe. In der 1960 erschienenen Ausgabe von MEYLER (63) wird diese Behauptung an Hand von 5 Patienten bewiesen, man geht hier sogar soweit, Dihydrostreptomycin als ausgesprochene Therapie auf Streptomycin-Allergie zu verwenden.

C. HAUTPILZ-ALLERGIE UND GRUPPENSENSIBILISIERUNG

I. HAUTPILZ-ALLERGIE

Bevor ich zum eigentlichen Thema der Gruppenallergie komme, möchte ich zunächst etwas näher auf die Hautpilzallergie eingehen, da mir dies zum Verständnis der allgemeinen Gruppenallergie bedeutsam zu sein scheint.

1. Sensibilisierungsmodus

Nach RAJKA, E. (76) können sich die Sporen der Dermatophyten allein in der Haut vermehren - auch wenn sie auf hämatogenem Wegeeindringen - und nur dort Krankheiten verursachen. Sie treten meist an lädierten Stellen ("Hautläsionen") auf, wie sie zum Beispiel bei Enthaarung, bei Verletzungen durch Rasierzeug etc. entstehen - ähnlich wie bei den Lokalisationsversuchen von KOGOJ und MELCZER (Freiwerden von H-Stoffen und Anhaften von Mikroben an der gereizten Stelle). Im Anschluß an hämatogene Hauttrichophytie erfolgt, genau wie nach Kutanimpfung, eine allergische Umstimmung (Bloch-Phänomen). Das Überstehen einer experimentellen Trichophytie bewirkt auch beim Menschen - wie bei Versuchstieren - die allergische Umstimmung der Haut. Die Umstimmung der Haut ist unterschiedlich, sie kann von der beschleunigten aber noch pilzhaltigen über die pilzfreie allergische Entzündung bis zur völligen Immunität reichen. Die Versuchsergebnisse stimmen nach RAJKA, E. (76) mit den klinischen Erfahrungen überein. Die durch die sogenannten Trichophytone tierischen Ursprungs (Trichophyton gypsum) verursachten intensiven und tiefen entzündlichen Prozesse (Trichophytia profunda) induzieren hochgradige Allergie, verlaufen verhältnismäßig rasch und neigen zu spontaner Heilung; danach pflegen keine Rezidive und Reinfektionen vorzukommen, es ist also eine Immunität eingetreten. Dagegen sensibilisieren Humanstämme, die keine ernstere phlogistische Reaktion pro-

vozieren, gewöhnlich nicht oder nur gering und bewirken somit keine Immunität. Dementsprechend verbleibt die immunbiologische Wirkung zum Beispiel der Fuß- und Nagelmykosen und der oberflächlichen Dermatophytien überwiegend auf dem Sensibilisierungsniveau und führt derart vor allem zur Entstehung allergischer Krankheitsbilder.

2. Gruppenspezifität der Dermatophyten-Allergie

FISCHER - zitiert nach RAJKA, E. (76) - sensibilisierte Meerschweinchen gleichermaßen erfolgreich mit *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton interdigitale* und *Epidermophyton rubrum*-Stämmen; bei den Tieren waren Trichophyтин- und Epidermophyтинreaktion positiv, unabhängig davon, mit welchem Stamm die Sensibilisierung erfolgt war, dies spricht für eine Gruppenallergie der Dermatophyten. Epidermophyтин - das Extrakt von Epidermophytonstämmen - ist sehr aktiv und von spezifischer Wirkung. Das aus dem Epidermophyton Kaufmann-Wolf-Stamm (*Trichophyton interdigitale*) hergestellte Antigen löst bei den mit *Trichophyton gypseum*, *Epidermophyton rubrum* (*Trichophyton rubrum*) und *Epidermophyton Kaufmann-Wolf*-Stämmen sensibilisierten Meerschweinchen gleichermaßen positive Reaktion aus, was einerseits die Gruppenspezifität der Dermatophytenallergie, andererseits die gut antigenerzeugende und zugleich sensibilisierende Fähigkeit des Epidermophyton Kaufmann-Wolf erweist und auch durch klinische Erfahrungen bestätigt wird. Die Antigenanalyse der Dermatophytenextrakte mittels der Schultz-Dale-Reaktion ergibt, daß die verschiedenen Trichophytine Antigenmischungen sind, die:

- 1) in den verschiedenen Dermatophyten ein gemeinsames und ständig nachweisbares Gruppenantigen (H),
- 2) ein für einzelne Dermatophyten charakteristisches und spezifisches Partialantigen (Q, G, K, C, i),
- 3) nicht in jedem Stamm vorhandene und auch nicht artspezifische Teilantigene (A, B),
- 4) Nährbodenantigene enthalten.

FISCHER veranschaulicht dies in folgender Tabelle:

<u>Pilzspezies</u>	<u>Antigenformel</u>
Achorion Quinckeanum	HABQ
Trichophyton gypseum	HABQ
Epidermophyton Kaufmann-Wolf	HA K
Epidermophyton rubrum Castellani	HA C
Epidermophyton inguinale	HA i

Jedes der aus obigen Dermatophyten hergestellten Trocken-trichophytine (TTR) vermochte im Tierversuch zu sensibilisieren. Diese Untersuchungen bestätigen, indem sie das gemeinsame Gruppenantigen (H) der Dermatophyten nachweisen, die auf die Gruppenallergie bezüglichen klinischen und tierexperimentellen Erfahrungen (RAJKA, E. (76)).

3. Dermatophytide

Unter dem Sammelnamen "Dermatophytide" werden die sich den Dermatophytien als primäre Mykosen hinzugesellenden sekundären Sensibilisierungskrankheitsbilder zusammengefaßt; die Dermatophytide umfassen somit die Trichophytide, Mikrosporide, Favide und Epidermophytide im engeren Sinn.

a) Trichophytide

Wenden wir uns gleich den Trichophytiden zu, so wäre zunächst der Begriff "Lichen trichophyticus" zu erklären. Hierbei handelt es sich um einen der tiefen Trichophytie hinzugesellenden generalisierten kleinpapulösen Ausschlag hämatogenen Ursprungs, der 1911 von JADASSOHN, zitiert durch RAJKA, E. (76), beobachtet wurde. Die Hauptfaktoren der Pathogenese der Trichophytie sind die sensibilisierende primäre Mykose, die durch sie hervorgerufene spezifische Allergie und die aus dem primären Herd erfolgende Streuung der Pilze beziehungsweise Pilzprodukte. Die Trichophytide sind

somit allergische Reaktionen der sensibilisierten Haut auf die vorwiegend auf hämatogenem Wege dorthin gelangten Pilze beziehungsweise deren Produkte. Bei sensibilisierten Meerschweinchen wurden nach Injektion von *Trichophyton gypseum* in das Blut sterile Eruptionen mykiden Charakters beobachtet. Pilzgranulome des Ohres, die bei Kaninchen durch eine zweite Pilzinoculation auf dem Rücken der Tiere erzeugt wurden und die von KURODA (49) in früheren Berichten histologisch und serologisch untersucht wurden, sind als *Trichophytide* aufzufassen. Zur weiteren Klärung der Genese legte KURODA Blutkulturen von den infizierten Tieren 4, 24 Stunden, 5, 7, 10 und 20 Tage nach der Inoculation an. Sowohl nach der 1. wie nach der 2. Inoculation und sowohl bei Tieren mit wie bei Kaninchen ohne spätere Granulomentwicklung konnten nach 4 Stunden positive Blutkulturen erzielt werden. Die Kulturen nach 1 und 5 Tagen blieben in allen Fällen negativ. Positiv waren später wieder Kulturen mit Zweitinoculation sowie Granulombildung und zwar 7 und 10 Tage nach der letzten Inoculation. In Weiterführung der Arbeiten von KASUKE über *Dermatophytide*, die durch Reinoculation experimentell erzeugt werden konnten, untersuchte KASHIMA (43) dieses Phänomen am Kaninchenohr nach Inoculation und Reinoculation mit *Trichophyton mentagrophytes* var. *asteroides*. Histologische und histochemische Untersuchungen der am Kaninchenohr experimentell hervorgerufenen Granulome zeigten auffallende Übereinstimmung mit den durch *Trichophyton* hervorgerufenen Granulomen klinischer Fälle.

Anfänglich wurden nur die tiefen Entzündungsprozesse als Primärherde betrachtet; die *Dermatophytiden* können sich jedoch auch den Fuß- und Nagelmykosen hinzugesellen. Die häufigste Art der *Trichophytiden*pathogenese ist die hämatogene Antigenstreuung. Die aus dem Primärherd disseminierten korpuskulären Pilzelemente und die gelösten Antigene sind gleichermaßen fähig, in der sensibilisierten Haut *Trichophytiden* und *Mykiden* zu bewirken. Die mykotisch-

allergische Haut zeigt eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, das ekzematiforme Reaktionen ("Ekzema vernalis") von Mykidcharakter bewirken kann. Die Empfindlichkeit ist außerdem gegenüber Röntgenbestrahlung des Primärherdes, aspezifische mikrobielle Reize (pyogene Infektionen), Arzneimittel und mechanische Reize vorhanden. Die Trichophytiden-Einteilung PECK's erscheint RAJKA, E. (76) noch die günstigste zu sein, obwohl sie seiner Meinung nach auch Mängel aufweist.

Trichophytiden-Einteilung PECK's:

- I. Die Trichophytide der Oberhaut (erfassen vor allem die Epidermis)
 - 1) ekzematoide (dyshidrosiforme),
 - 2) lichenoiden,
 - 3) parakeratotische,
 - 4) psoriasiforme.
- II. Die kutanen Trichophytide (erfassen vor allem den corpus papillare)
 - 1) Diffuse Formen:
 - a) skalatiniforme Exantheme und Enantheme,
 - b) Erythroderma.
 - 2) Umgrenzte und disseminierte Formen:
 - a) follikuläre Lokalisation von lichenoidem Charakter,
 - b) nicht ausschließlich follikuläre Lokalisation (makulo-papulöse Ausschläge),
 - c) Erysipelas-artige Formen.
- III. Subkutane Trichophytide (subkutane Knoten vom Erythema nodosum-Typ)
 - 1) gut heilende akute Form,
 - 2) mit Gewebszerfall verbundene chronische Formen.

IV. Vaskuläre Trichophytide

- 1) venöses Trichophytid; Phlebitis migrans,
- 2) kapillares Trichophytid; Urticaria,
- 3) Purpura.

b) Mikrosporide

Humane Mikrosporie führt im allgemeinen zu keiner Mykoidbildung; Ausnahmen sind vielleicht Epidemien wie zum Beispiel die Wiener Mikrosporieepidemie.

c) Favide

Favide kommen ebenfalls nur selten vor. Der durch Achorion Schönleini bedingte Favus capitis verursacht meist keine allergische Umstimmung. Dagegen ist der durch Achorion Quinckeanum tierischer Genese, durch Achorion violaceum und gypseum hervorgerufene Favus corporis mit ausgesprochener Allergie verbunden. Hier ist nicht nur die Favinreaktion sondern auch die Trichophyitinreaktion häufig positiv, was wieder für eine Gruppenallergie spricht.

d) Epidermophytide

Die einschlägigen sekundären Krankheitsbilder der Epidermophytide wie mykogene Dyshidrosis, Ekzem und anderweitige Sensibilisierungsformen sind weit verbreitet. Auch Fußmykosen können den Primärherd von Mykiden bilden. Es ist eine Gesetzmäßigkeit des Mykidcharakters, daß sich Fußmykosen sterile Handdyshidrosis anschließen. In der Pathogenese der Epidermophytide wirken die gleichen Faktoren mit wie bei der Entstehung der streng genommenen Trichophytide nämlich sensibilisierender Primärherd, spezifische Allergie und Antigenstreuung. Die gleiche Rolle kommt auch den korpuskulären Pilzelementen, den humoralen Antigenen und nicht spezifischen Einwirkungen zu. Die Epidermophytide kommen als auf Händen und Füßen lokalisierte symmetrische, dyshidrosiforme

Erscheinungsformen vor. Diese werden aufgeteilt in:

- 1) regionale (in der Umgebung der Fuß- und Nagelmykosen),
- 2) entfernt lokalisierte (gleichzeitig an beiden Händen oder Füßen auftretender dyshidrosiformer Ausschlag "Dyshidrosis"),
- 3) generalisierte Epidermophytide (ekzematiforme und papulovesikulöse Eruptionen), welche am häufigsten auftreten.

4. Kutane Allergie nach massiver Pilzexposition

Nach Untersuchungen von ROGACHEFSKY, ROSENTHAL, LITT und BAER (80) wird angenommen, daß durch massive Pilzexposition auch ohne manifeste Pilzerkrankung eine kutane Allergie gegenüber Trichophytin ausgelöst werden kann. Bei 72 freiwilligen Versuchspersonen wurde eine massive Exposition der Füße mit Dermatophyten vorgenommen und vorher sowie danach die Trichophytinreaktion untersucht. 63 Personen hatten vor der Pilzexposition negative Trichophytinreaktionen, nach der Pilzexposition hatten von diesen 12,7 % eine positive Trichophytinreaktion. Bei 40 vorher negativen Kontrollpersonen war ohne Pilzexposition bei der zweiten Trichophytindurchtestung nur bei einem Fall (2,5 %) eine positive Trichophytinreaktion aufgetreten.

5. Zunahme der Trichophytenerkrankungen

EVOLCEANU und ALTERAS (21) konnten bei 24 Patienten, die an einer oberflächlichen Trichophytie erkrankt waren, als hautpathogenen Pilz das Trichophyton rubrum isolieren. Während vor 1951 im Material der Verfasser nur 4 Fälle bekannt wurden, erstreckten sich die anderen 20 auf die Jahre 1958 bis 1959. Eine Übertragung auf weiße Mäuse gelang nicht, wohl auf Meerschweinchen und auf Menschen. Die durch Trichophyton rubrum hervorgerufenen Mykosen zeigten eine größere Tendenz zur Ausbreitung, waren im allgemeinen

hyperkeratotisch und hartnäckiger zu therapieren. Aus dem klinischen Bild der Hautveränderungen war es aber andererseits ohne Kulturnachweis des Erregers nicht möglich festzustellen, ob die Hautveränderungen durch *Trichophyton rubrum* oder einem anderen hautpathogenen Pilz verursacht wurden.

6. Häufigere Trichophytenreaktionen bei Kindern

Bei der klinischen Erprobung einer 10 %igen Trichophytinlösung bemerkte NINOMIYA (71), daß die Reaktionen bei Kindern häufiger positiv waren als bei alten Menschen. Bei je rund 240 Patienten mit mykotischen Infektionen, mit anderen Hautkrankheiten und ohne Hautkrankheiten wurde ein positiver Ausfall der Reaktion bei 61,4 %, 42,1 % und bei 32,9 % beobachtet.

II. GRUPPENSENSIBILISIERUNG ZWISCHEN PENICILLIN UND TRICHOPHYTIN

Wurde bisher nur die Allergie gegenüber Hautpilzen und deren Gruppenspezifität behandelt, so soll dieses abschließende Kapitel die Gruppenverwandtschaft zwischen Penicillin und Trichophytin beweisen.

1. Gemeinsame Antigengruppe

RAJKA, E. (76) behauptet, daß an Dermatomykosen leidende Kranke sofort auf Penicillin reagieren können, da es zwischen Dermatophyten und Penicillin eine gemeinsame Antigengruppe gibt, beziehungsweise Penicillin eigentlich nur die Rolle des Auslösungsallergens in einer bereits früher bestehenden Dermatophytensensibilisierung übernimmt. Dieser Mechanismus ist jedoch nicht unbestreitbar erwiesen; die klinische Erfahrung zeigt jedoch, daß unter den an mykotischen Prozessen leidenden Kranken Penicillin-Allergiker zu einem höheren Prozentsatz vorkommen.

HANSEN (35) meint dazu, daß die Kliniker mehr zur Anerkennung, die Serologen dagegen zur Ablehnung eines gemeinsamen Allergenkerne neigen. Es scheint jedoch, daß mykotische Kranke, selbst wenn sie auf die erste Penicillininjektion nicht reagieren, leichter zu Penicillinsensibilisierung neigen. Von 600 penicillinallergischen Kranken litten nach RAJKA, E. (76) 439 (73 %) an Hautmykosen. Da diese Zahl diejenige der zuerst Penicillin Erhaltenden weit übersteigt, wird zwar den Pilzinfektionen eine wichtige Rolle beigemessen, die jedoch hinter der sensibilisierenden Wirkung wiederholter Penicillininjektionen zurückbleibt. Dies ist auch damit zu bestätigen, daß die größere Hälfte der Mykotiker (60 %) erst nach wiederholter Penicillinbehandlung penicillinallergisch wurde und bloß 40 % erhielten Penicillin zum ersten Mal. Es dürfte sich somit allein bei diesen um Kreuzreaktionen oder Penicilliuminfektionen handeln. Auf die Bedeutung der Hautmykosen für

eine latente Sensibilisierung weist auch SCHEIFFARTH (81) hin, indem er MARCHIONINI zitiert, der herausfand, daß der Anteil der Penicillinreaktionen bei der Bevölkerung von Anatolien - die nach seinen Erfahrungen mykotisch stark durchseucht ist - besonders hoch ist. SCHUPPLI führt noch 1951 (1. c.) die meisten Penicillinreaktionen auf Mykosen, im wesentlichen also auf eine Gruppenreaktion durch Trichophyten zurück. PECK und HEWITT sowie HANSEL (1949) nehmen an, daß die in den Dermatophyten nachgewiesenen penicillinartigen Substanzen als "basic mechanism" wirken, das heißt also, die Funktion eines Gruppenantigens haben. Damit würde auch die Tatsache übereinstimmen, daß mit Penicillin nicht behandelte trichophytenpositive Personen auf Penicillintestung positiv reagieren, wie dies KOLODNY und DENHOFF (1946) berichten (SCHEIFFARTH (81)). URI glaubt sogar, daß die Dermatophyten imstande sind, Penicillin zu erzeugen, die Kranken sich mit diesem Pilzprodukt sensibilisieren und deshalb unter ihnen die Penicillinallergie so häufig ist.

Penicillin- und Trichophytenpositivität zeigen ungefähr dieselbe Häufigkeit. Die Parallelität ist aber wohl nur eine scheinbare; denn RAJKA, E. (76) und seine Mitarbeiter fanden unter den penicillinpositiven Fällen bloß bei 52 % gleichzeitige Trichophytenpositivität, und die Zahl derjenigen, die bei negativer Penicillinhautprobe positiv auf Trichophyten reagierten, war verhältnismäßig hoch mit 35 %. Es scheint demnach, daß bei der Entstehung der Penicillinallergie der vorherige Kontakt mit Penicillin der wichtigste Faktor ist. Für eine penicillinbedingte Sensibilisierung spricht, daß von den 553 Penicillinallergikern 255 (46 %) das erste Mal Penicillin erhielten, 298 (54 %) dagegen schon wiederholt Penicillin erhalten hatten. Nach TUFT hatten von 629 penicillinallergischen Kranken 134 vorher kein, 495 jedoch bereits wiederholt Penicillin bekommen (RAJKA, E. (76)). HANSEN (34) meint, daß bei etwa nur 1/5 bis 1/3 aller

positiven Trichophytinreaktionen gleichzeitig eine positive intrakutane Penicillinreaktion besteht, umgekehrt aber zeigt sich bei etwa 60 % aller penicillinpositiven Reaktionen gleichzeitig eine Trichophytinreaktion (PECK und SIEGAL (1948)). SCHEIFFARTH (81) erwähnt in diesem Zusammenhang SCHUPPLI (1. c.), der gezeigt hat, daß sogar 90 % der Penicillinallergiker auf Trichophytin mit positiver Kutanprobe reagierten. Eine Gruppensensibilisierung kann auch durch Inhalation von Pilzen oder durch Genuß pilzhaltiger Nahrungsmittel bedingt sein, die Sensibilisierung durch Kutaninfektion dürfte aber in jedem Fall die wichtigere sein. Das geht sowohl aus epidermiologischen Gesichtspunkten hervor, vor allem auch aus der Tatsache, daß die Kutaninfektion in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als maßgebliche Ursache beschrieben ist, als auch aus der Tatsache, daß Gruppenallergien im Kindesalter entsprechend dem geringeren Befall mit Dermatomykosen sehr viel seltener sind, wie LEWIN und MOSS (1951) - zitiert nach SCHEIFFARTH (81) - dies betont haben.

RAJKA, E. (76) hat das Verhältnis der Trichophytin-Allergie zur Penicillin-Allergie sowohl an Kindern als auch an Erwachsenen untersucht und kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

a) Bei den mit starker Trichophytin-Allergie verbundenen Trichophyton gypseum-Infektionen (Trichophytia profunda) des Kindesalters war die Penicillinreaktion stets negativ, was beweist, daß die Trichophyton gypseum-Infektionen nicht zugleich auch gegenüber Penicillin sensibilisieren.

b) Bei den Erwachsenen unterscheidet er vier Gruppen:

Gruppe A reagiert bloß auf Trichophytin,

Gruppe B antwortet nur auf Penicillin,

Gruppe C reagiert auf beide,

Gruppe D reagiert auf keines von beiden.

Da es eine Gruppe gibt, die nur auf Trichophytin und eine, die nur auf Penicillin reagiert, meint er, daß es sich bei

den in beiden Richtungen sensibilisierten nicht um eine Kreuzreaktion, sondern um eine doppelte Sensibilisierung handelt. Die Untersuchungsergebnisse sind nicht einstimmig, da einzelne Forscher eine Kreuzreaktion feststellten. Bei der Trichophyтинallergie (A) war gewöhnlich Dermatophyteninfektion, bei der Penicillin-Allergie (B) sehr häufig Schimmelpilzinfektion und beim Großteil der doppelt sensibilisierten (C) eine gemischte mykotische Infektion nachzuweisen. Bei vielen penicillinallergischen Kranken war die Ursache eine chronische Fuß- und Nagelmykose oder sonstige mykotische sensibilisierende Hautherde. Bei diesen treten die penicillinallergischen Symptome in der Regel schon nach der ersten Penicillinimpfung - ohne vorausgegangene Penicillinbehandlung - auf. RAJKA, E. (76) erklärt dies nicht wie andere bereits früher erwähnte Verfasser mit der Penicillinproduktion der Dermatophyten beziehungsweise das in diesen und im Penicillin vorausgesetzte gemeinsame Antigen, sondern er schreibt die sofortige Penicillinallergie in erster Linie dem sensibilisierenden Effekt des Penicillins beziehungsweise Gruppenantigens zu, das durch die Schimmelpilze in den Fuß-, Nagel- und sonstigen Haut-Mykosen erzeugt wird.

Im Gegensatz zu RAJKA, E. vertrat SCHUPPLI (84) im Jahre 1962 auf Grund neuer eigener Untersuchungsergebnisse die Meinung des parallelen Verlaufs zwischen der Zahl der Penicillinallergien und dem Manifestwerden von Mykosen. Dies würde seine frühere Aussage weitgehend bestätigen, daß nämlich 90 % der Penicillinallergiker positive Trichophyтинreaktionen aufweisen. Für ihn ist eine enge Allergengemeinschaft zwischen den menschlichen Epidermophyten und dem aus Schimmelpilzen produzierten Penicillin erwiesen. Experimentelle Tierversuche bestätigen ebenfalls eine Allergengemeinschaft zwischen Trichophyтин und einem aus *Penicillium notatum* hergestellten Trockenextrakt. Der Verfasser betont die aus alldem zu ziehenden Konsequenzen:

- 1) Patienten mit Fußmykosen sind nur im Notfall mit Penicillin zu behandeln,
- 2) Erkrankte mit Fußmykosen und Mykiden dürfen überhaupt nicht mit Penicillin versorgt werden,
- 3) Patienten mit Nebenwirkungen nach Penicillininjektionen dürfen ebenfalls kein Penicillin erhalten,
- 4) dasselbe gilt für Ekzematiker,
- 5) Eine Penicillinbehandlung sollte immer mit einem Antihistaminpenicillin erfolgen, solange die Toleranz des Patienten gegenüber dem gewöhnlichen Procain-Penicillin nicht bekannt ist.

In einem anderen Artikel meint SCHUPPLI (85), wenn die *Trichophytia profunda* keine vermehrte Penicillinallergie erzeugt, ist das nicht weiter verwunderlich, denn die tiefe *Trichophytie* ist die einzige Pilzkrankheit, die tatsächlich eine Immunität erzeugt - was RAJKA, E. (76) bereits früher erwähnte - dies könnte vielleicht auch bei gruppenspezifischen Allergenen eine Verminderung der Reagibilität verursachen. Bezüglich der Häufigkeit der Penicillinsensibilisierung hat der Verfasser den Eindruck, daß besonders unregelmäßig verabfolgte, kurze Penicillinstöße zur Sensibilisierung führen, weniger die langdauernden, systematisch durchgeführten Kuren, wie sie bei der Lues oder beim Rheumatismus üblich sind. Er glaubt auch, daß Fokalinfectionen am Kopf - besonders Nasopharynx - zur Sensibilisierung führen. 31 % der Sensibilisierungen führt er auf solche Erkrankungen zurück.

Bei Kranken mit verschiedenen Formen von *Epidermophytie* führte SHOSTAK (87) intracutane Hauttests mit Antigen aus Kulturen von *Epidermophyton rubrum*, *Epidermophyton Kaufmann-Wolf*, *Trichophyton gypseum* und *Trichophyton violaceum* durch. Gleichzeitig wurden intracutane Tests mit Penicillin, Tuberkulin und Epicutantests mit Sublimat und Terpentint durchgeföhrt. Bei Kranken mit *Epidermophytie* fanden sich in 84 % der Fälle positive Reaktionen, während eine Kontroll-

gruppe nur in 22 % einen positiven Ausfall der Reaktionen zeigte. Nach 3maliger Durchführung der Hauttests konnten 4 Typen von Reaktionen unterschieden werden:

- 1) eine stabile Reaktion,
- 2) positive Reaktionen, welche gleichzeitig mit klinischer Abheilung negativ wurden,
- 3) negative Reaktionen, welche mit der Abheilung positiv wurden,
- 4) gemischte Reaktionen.

Bei Kontrollpersonen mit Ekzem, Psoriasis vulgaris und Pyodermien waren die Pilztestreaktionen negativ. VERMA und AMBEGAONKAR (97) erhielten bei Krankenhausinsassen von 204 Hautpilzkrankungen 38 (18,1 %) und von 76 allergischen Hauterkrankungen 14 (16,2 %) Penicillinreaktionen. Von den übrigen 382 Hautkranken reagierten nur 17 positiv. Kinder zeigten in keinem Fall Reaktionen.

2. Dermatitis als Folge einer Gruppensensibilisierung

FEGELER (23) glaubt, daß die Dermatitis auch erst durch eine Gruppensensibilisierung entsteht, denn eine Dermatitis unmittelbar nach erstmaligem Kontakt mit Penicillin ist selten. TEMPLETON, LUNSFORD und ALLINGTON sowie PHILIPPS meinen ebenfalls, daß eine Kontaktdermatitis nur dann entstehen könne, wenn auf dem Wege einer Gruppensensibilisierung durch Hautpilzkrankungen bereits eine Vorsensibilisierung der Haut stattgefunden hat. Dagegen möchte BOTTOLI den Pilzinfektionen im Sinne einer Vorsensibilisierung keine allzugroße Bedeutung beimessen, da derartige Dermatitiden überwiegend erst nach wiederholter Anwendung von Penicillin auftreten. Viele Patienten bleiben danach über Jahre hinweg gegen Penicillin sensibilisiert.

3. Typische Krankheitsverläufe nach Gruppensensibilisierungen

LINDEMAYR und BERKOVEC (53) berichten über eine 79-jährige Frau, die vor 20 Jahren eine Pilzinfektion an den Händen hatte und seither häufige Rezidive bekam. Wegen bakterieller Infektionen wurde die Patientin vor Jahren mit Penicillinsalbe behandelt, zeigte aber nie Unverträglichkeitserscheinungen. Vor kurzem wurde sie nach einer Schnittverletzung 4 Tage lang mit je 300000 E Procainpenicillin behandelt. 9 Tage nach der 1. Injektion entwickelte sich zunächst an der Injektionsstelle, dann aber am ganzen Integument ein urticarielles Exanthem mit Fieber und Gelenkschwellungen. Am 5. Erkrankungstag sucht die Patientin die Klinik auf und wird nach 3 Injektionen von je 400000 E Penicillinase - jeden 2. Tag verabreicht - erscheinungsfrei, nachdem schon die 1. Injektion zu einer wesentlichen Besserung geführt hatte. Der von den mykotischen Veränderungen an der Hand abgenommene Pilzbefund ist positiv; in der Kultur kann Epidermophyton nachgewiesen werden. Eine Intrakutaninjektion mit Penicillin in der Konzentration von 2000 E/cm³ zeigt nach 15 Minuten eine urticarielle Sofortreaktion, die nach 24 und 48 Stunden noch an Intensität zunimmt, nach 72 Stunden jedoch abzuklingen beginnt.

Bei FEGELER (23) wird ein ähnliches Beispiel erwähnt. Eine Hausfrau machte seit Mai 1952 mehrmals eine Selbstbehandlung von Ulcera cruris mit Penicillinsalbe durch. Nach erneuter Anwendung von Penicillinsalbe trat 1953 eine Dermatitis am Unterschenkel auf. Im Oktober 1956 wurde sie in der Klinik zur Durchführung eines Heilverfahrens gegen Ulcus cruris aufgenommen. Der Aufnahmebefund zeigte eine manschettenförmige Sklerosierung der braun verfärbten Haut im distalen Drittel beider Unterschenkel bei hochgradiger Varicosis. Am linken Innenknöchel befanden sich Ulcera. Mehrere Zehennägel waren grauweißlich verfärbt, verdickt und von amorph

bröckeliger Beschaffenheit. Der Pilznachweis im Nativpräparat war positiv. Eine intracutane Testung mit 1000 E/0,05 cm³ Penicillin verlief nach 24 Stunden positiv und mit 1000 Gamma/0,05 cm³ Streptomycin schwach positiv. In den folgenden Tagen entwickelte sich in der Umgebung der Teststelle eine follikuläre Dermatitis. 3 Jahre nach der letzten Penicillinbehandlung war also noch eine Allergie - bemerkenswerterweise auch gegen Streptomycin - nachweisbar, die möglicherweise durch die Nagelmykose im Sinne einer Parallergie vorbereitet beziehungsweise unterhalten wurde.

Über einen Fall thrombopenischer Purpura berichtet MEYHÖFER (60): Eine 41-jährige Patientin wurde 1950 erstmalig mit Penicillin behandelt. 1958 wurde eine Penicillinkur wegen Akrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer durchgeführt. Als Nebebefund stellte sich eine Zwischenzehenmykose heraus. Nach der 8. Injektion von je 400000 E Procain-Penicillin traten zahlreiche Petechien und großflächige Hautblutungen ein. Im einzelnen wurden folgende Befunde festgestellt:

BSG: 8/22; Hb: 65 %; Erythrocyten: 3,4 Millionen; Leukozyten: 2000. Diff.-Blutbild: o.B. Thrombocyten: 63400, Blutungszeit: 3 Min. 40 Sek., Gerinnungszeit: 9 Min. 34 Sek., Recalcifizierungszeit: 110 Sek., Heparintoleranzzeit: 240 Sek., Prothrombinkomplex (Quick): 20 Sek. Thrombelastogramm: pathologisch verändert. Sternalpunktion: Deutliche Vermehrung der lymphoiden Reticulumzellen, bei der Granulocytopoese reichlich eosinophile (Myelozyten und Metamyelocyten). Megakaryocyten ausreichend vorhanden, jedoch nur jugendliche, nicht plättchenbildende.

Nach Behandlung mit Prednisolon von 40 mg täglich absteigend trat Stillstand der Blutungen und Normalisierung der Laborbefunde einschließlich Thrombelastogramm ein.

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird an Hand von Aussagen verschiedener Autoren die Häufigkeit einer Penicillinallergie diskutiert. Als Folge können Urticaria, Quincke-Ödem, Exantheme, hämorrhagische Purpura und eine Serumkrankheit auftreten. Eine Sensibilisierung kann durch artfremdes Serum, Konservierungsmittel, ausgekochte Penicillinspritzen und penicillinhaltige Milch hervorgerufen werden. Hochgradige Allergiker reagieren sogar über Zwischenträger. Bei der Penicillin-Allergie wirken ein hautsensibilisierender und ein anaphylaktischer Antikörper mit. Kontaktekzem kommt vor allem bei Penicillinarbeitern, Ärzten und beim Pflegepersonal vor, aber auch nach äußerlicher Anwendung bei den Patienten. Nach peroraler Gabe können Stomatitis, Rhinitis, Asthma und Dermatitis auftreten. Kinder sind weit weniger penicillinallergisch als Erwachsene. Das Patientenmaterial mehrerer Autoren und 4 Tabellen veranschaulichen die Häufigkeit einer Penicillinallergie und ihre klinischen Erscheinungen. An Hand von 2 Patienten wird die Unverträglichkeit von Penicillin-Streptomycin-Kombinationen erwähnt. Weiter werden die guten Ergebnisse einer Penicillinasetherapie geschildert. Man hat versucht, die Nebenerscheinungen des Penicillin G durch Depotpenicilline und halbsynthetische Penicilline auszuschalten, aber auch diese weisen zum Teil allergische Nebenwirkungen auf, was auf Grund der Beobachtungen vieler Autoren bewiesen wird.

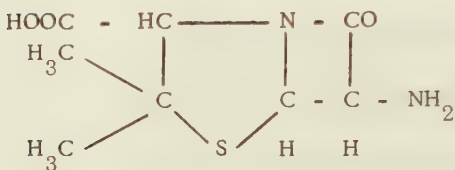
2. Es besteht eine gewisse Übereinstimmung in symptomatologischer wie in pathogenetischer Hinsicht zwischen Penicillin und Streptomycin, letzteres besitzt als Kontaktallergen eine besonders hohe Allergenpotenz. Aber trotz wiederholter Streptomycinbehandlung scheint die Möglichkeit einer Sensibilisierung nicht anzusteigen, wie es beim Penicillin der Fall ist. Das Pflegepersonal vor allem in Tuberkuloseabteilungen

erkrankt am häufigsten; bei den Patienten sind besonders Tuberkulosekranke gefährdet. Die gleichzeitige Allergie gegenüber Dihydrostreptomycin wird von verschiedenen Autoren diskutiert.

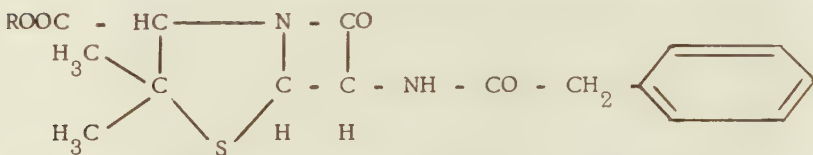
3. Die Sensibilisierung durch Dermatophyten und die Gruppenallergie gegenüber den einzelnen Dermatophytenstämmen wird bewiesen. Eine Allergie kann aber auch ohne vorherige Sensibilisierung durch massive Pilzexposition eintreten. Kinder scheinen gegenüber der Trichophytie anfälliger zu sein. Verschiedene Autoren diskutieren eine gemeinsame Antigengruppe zwischen Dermatophyten und Penicillin. Andere glauben, daß auch die Dermatitis eine Folge der Gruppensensibilisierung ist. Abschließend werden 3 ausführliche Berichte über Erkrankungen nach Gruppensensibilisierungen gegeben.

E. STRUKTURFORMELN

Die Penicilline sind Derivate der 6-Aminopenicillansäure:



1.) 6-(Phenylacetyl-amino)-penicillansäure = Benzylpenicillin, Penicillin G:

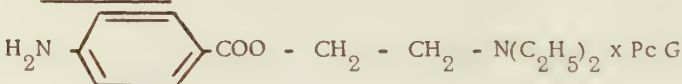


Freie Säure (R=H) wird wegen ihrer Instabilität nicht verwendet.

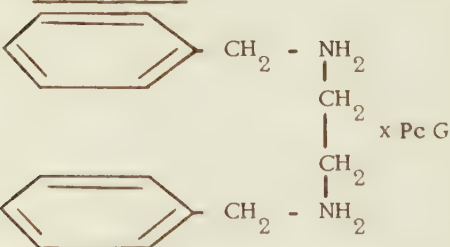
a) Natriumsalz (R=Na)

b) Kaliumsalz (R=K)

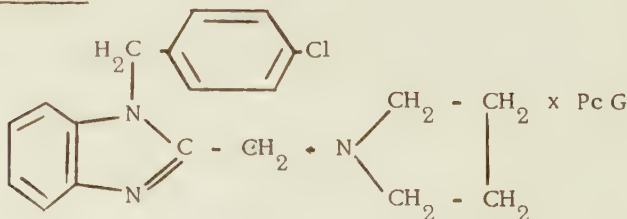
c) Procainsalz:



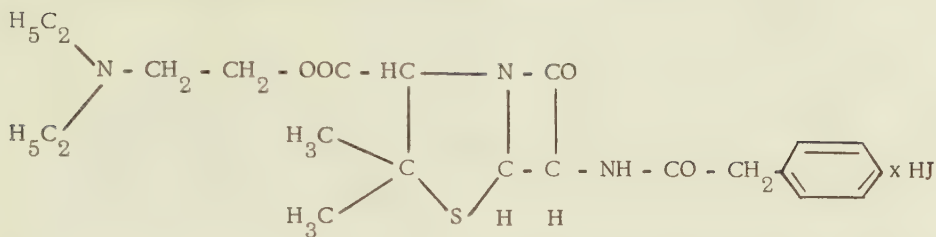
d) Benzathinsalz:



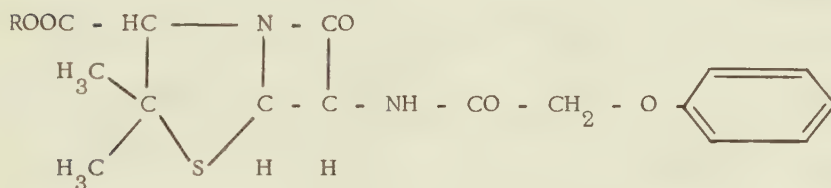
e) Clemizolsalz:



f) Penethamat - Hydrojodid:



2.) 6-(Phenoxyacetyl-amino)-penicillansäure = Phenoxyethylpenicillin,
Penicillin V:

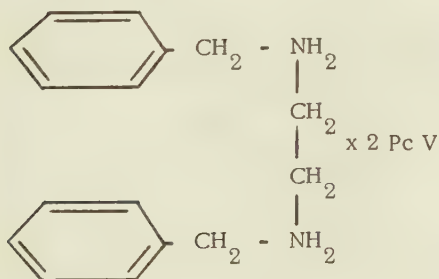


a) Freie Säure (R=H)

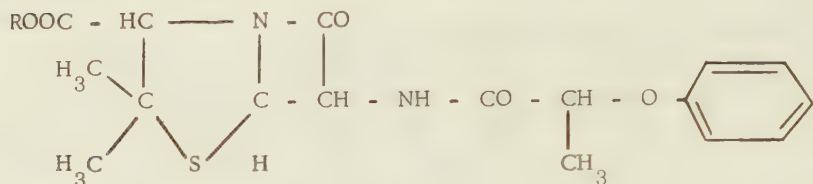
b) Kaliumsalz (R=K)

c) Calciumsalz (R=Ca verbunden mit 2 Molekülen Penicillin)

d) Benzathinsalz:

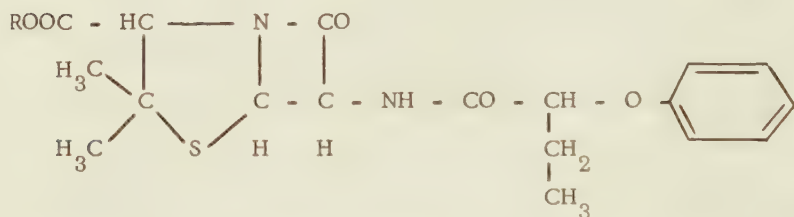


3.) 6-(a-Phenoxypropionyl-amino)-penicillansäure = Phenoxyäthylpenicillin,
Phenethicillin:



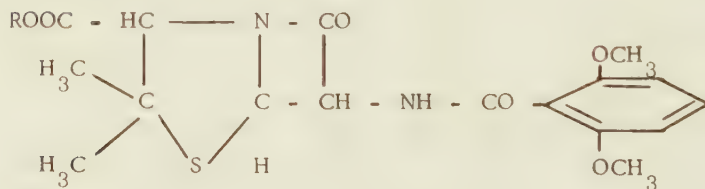
Benutzt wird das Kaliumsalz (R=K).

4.) a-Phenoxy-n-propyl-penicillansäure = Phenoxypropylpenicillin,
Propicillin:



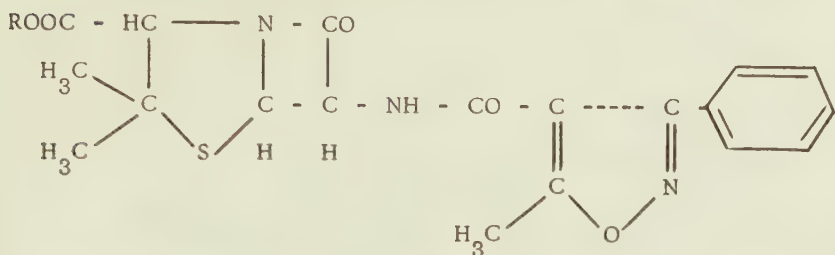
Verwendung findet das Kaliumsalz (R=K).

5.) 6-[(2,6-Dimethoxybenzoyl)-amino] - penicillansäure = Dimethoxyphenyl-
penicillin, Methicillin:



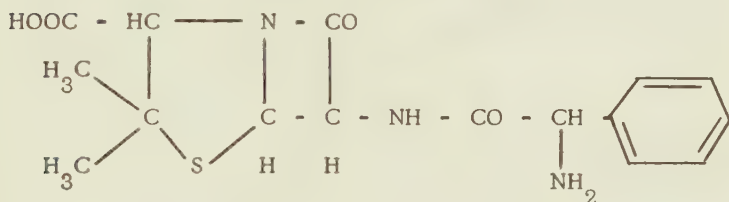
Verwendet wird das Natriumsalz (R=Na).

6.) 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-penicillansäure = Methyl-phenylisoxazolpenicillin, Oxacillin:



Gebräuchlich ist das Natrium-Monohydrat (R=Na x H₂O).

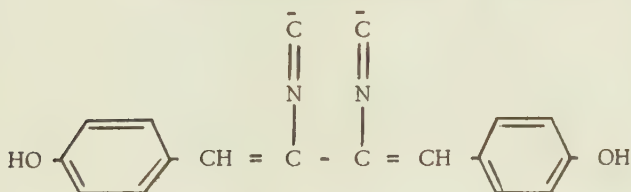
7.) D(-)-a-Aminophenyl-acetamido-penicillansäure = D(-)-a-Aminobenzylpenicillin, Ampicillin:



Verwendet wird die freie Säure.

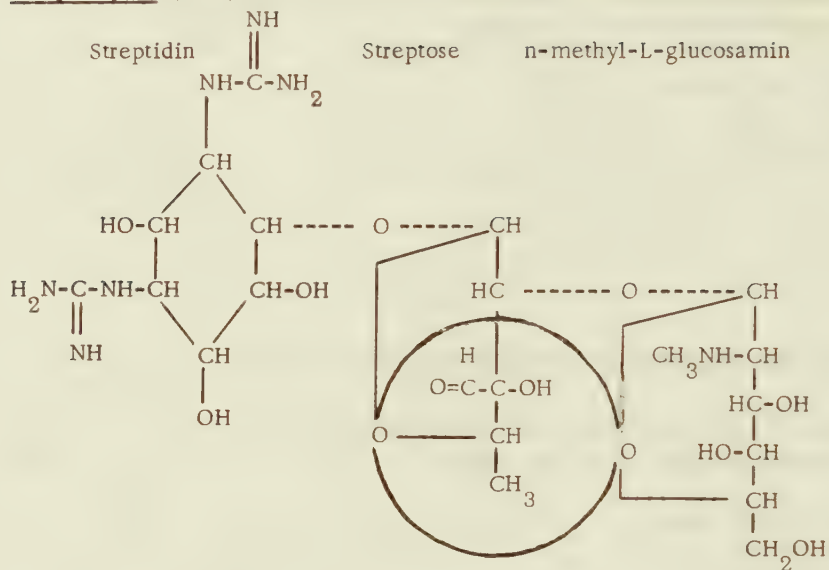
Xanthocillin:

Bei der im Xanthocillin überwiegenden X-Komponente handelt es sich um ein: 1,4-Di-p-oxyphenyl-2,3-di-isonitrilo-1,3-butadien.

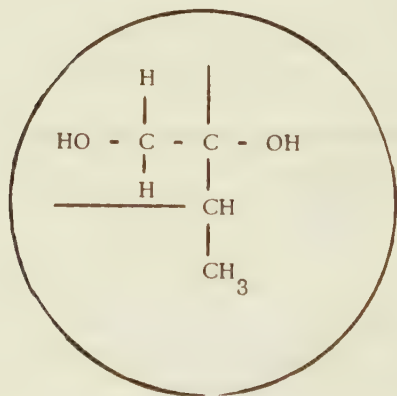


Xanthocillin-X

Streptomycin (Base) :



Dihydrostreptomycin (Base):



F. LITERATUR

- (1) BANDMANN, H.J. und DOHN, W.: Das Xanthocillin als Kontaktallergen, *Hautarzt* 13, 84 - 87 (1962)
- (2) BJÖRLIN, G. and GYNNING, G.: Tissue reaction following intramuscular injection of penicillin preparations, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 111, 140-141 (1961/62).
- (3) BOLGÁR, E.; FEHÉR, E.; TÖRÖK, H. und RAJKA, E.: Über Penicillinallergie, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 108, 54 (1960/61).
- (4) BOLGERT, M.; AMADO, R.; POISSON, R.; VEYNE, S. und GARTENLAUBE, D.: Über die Berechtigung der Bezeichnung Streptomycinekm (eine Beobachtung), *Derm. Wschr.* 141, 603 (1960).
- (5) BORRIE, P. und BARRETT, J.: Ekzem durch Penicillin enthaltende Milch, *Zschr. Haut-Geschl.-Krk.* 34, 118 (1963).
- (6) BOYD, E.M.; BROUGHTON, R.J. and JAMES, J.: The acute oral toxicity of benzylpenicillin ammonium, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 106, 289 (1960).
- (7) BURCKHARDT, W.: Die Häufigkeit der Penicillinüberempfindlichkeit bei den Patienten der Städtischen Poliklinik Zürich in den Jahren 1951 bis 1962, *Dermatologica* 125, 305-308 (1962).
- (8) BUSINCO, L.; GRANELLI, U.; GAFFI, A. und GERACI, V.: Über allergische Dermatitis und Beruf (aus dem Spital San Gallicano und der Biologischen Forschungsabteilung des Malteserordens in Rom), *Allergie und Asthma* 5, 338-341 (1959).
- (9) CHAKRAVARTY, S. and SIRCAR, D.K.: Allergic reactions due to streptomycin: Corroboration of clinical findings with streptomycin skin tests, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 112, 280-281 (1962).

- (10) CHANIAL, M.G.: Nouvelle méthode de diagnostic et de désensibilisation spécifique dans l'allergie à la streptomycine, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 105, 288 (1959/60).
- (11) CHANIAL, G. et RIVOIRE, J.: Les dermatoses d'origine professionnelle du personnel hospitalier, *Berufsdermatosen* 9, 39-40 (1961).
- (12) CHEN, C.-Y.: Clinical studies on penicillin anaphylaxis. V. The follow-up studies of penicillin skin tests, conjunctival tests and passiv transfer tests on patients with penicillin anaphylaxis, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 106, 49 (1960).
- (13) CHEN, C.-Y.: Clinical studies on penicillin anaphylaxis. VI. Penicillin skin tests of patients with various diseases, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 106, 49-50 (1960).
- (14) CORICCIATI, L. e FRIGGERI, L.: Epidermolisi necrosante acuta da allergia penicillinica (Sindrome di Lyell), *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 113, 164 (1962/63).
- (15) CRAMER, H.J.: Xanthocillin-Allergie, *Allergie und Asthma* 7, 336-339 (1961).
- (16) DE GREGORIO, E.: Intolerancias y accidentes consecutivos al empleo de la penicilina, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 101, 12 (1958).
- (17) DENNIG, H.: Über Nebenerscheinungen bei antibiotischer Behandlung, *Derm. Wschr.* 141, 159 (1960).
- (18) DENNIG, H.: *Lehrbuch der Inneren Medizin*, Bd. II, 6. Auflage, Stuttgart (Georg Thieme Verlag) 1964, S. 724-725.
- (19) DIEM, E. und SCHNYDER, U.W.: "Penicillin-allergie" bei eineiigen Zwillingen, *Kgrztrbl. In. Med.* 213, 12 (1960).
- (20) DOHN, W.: Beitrag zur Frage der Antibiotika-Kontaktallergie, *Derm. Wschr.* 142, 1180 (1960).

- (21) EVOLCEANU, R. und ALTERAS, I.: Trichophyton rubrum (Epidermophyton rubrum), Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 107, 134 (1960).
- (22) FAINSHTEIN, A. M. and KNYAZEY, S. V.: A grave complication due to PAS coupled with streptomycin, Kgrztrbl. In. Med. 194, 351 (1958).
- (23) FEGELER, F.: Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie besonders vom mykologischen Standpunkt, Zschr. Hautkrkh. 26, 249-262 (1959).
- (24) FEHÉR, E. und GÓZONY, M.: Erfahrungen mit der Penicillinasebehandlung der Penicillinallergie, Allergie und Asthma 7, 42-47 (1961).
- (25) FEIJÓO, F. N.; CONTRISTANO, G. A. y ALBARRACIN, G. A.: Urticaria por penicilina y aspergillus flavipes, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 185 (1959/60).
- (26) FEINBERG, S. M.: Allergy from therapeutic products. Allergie und Asthma 8, 273 (1962).
- (27) FERNSTRÖM, A. I. B.: Epicutaneous testing in penicillin-sensitivity, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 98, 327-328 (1957).
- (28) FLANDIN, F. et GRUPPER, Ch.: Réactions suraiguës d'intolérance à une pénicilline, action rapide de l'hydrocortisone soluble intraveineuse, guérison par la pénicillinase, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 104, 27 (1959).
- (29) FRIEDLAENDER, S.: Penicillinase in the treatment of allergic reactions to penicillin, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 104, 154 (1959).
- (30) GEORGIEV, G. und BALABANOFF, V.: Berufliche Schädigungen und Nachwirkungen der Antibiotika, Berufsdermatosen 10, 169 (1962).
- (31) GÖNCZÖL, I. und BARTHA, F.: Untersuchungen über Penicillin-Überempfindlichkeit in einer Arzneifabrik, Berufsdermatosen 5, 93 (1957).

- (32) GRECO, J.B.: Contact Dermatitis Due to Streptomycin. Erster Internationaler Allergiekongreß, Zürich, 23.-29.9.1951, Kongreßbericht, Basel-New York (S. Karger) 1952, 1019-1021.
- (33) GRIEP, L.H. and FRIEDMAN, H.: Allergy to phenethicillin, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 109, 171 (1961).
- (34) HANSEN, K.: Allergie, 3. Auflage, Stuttgart (Georg Thieme Verlag) 1957, S. 401-402.
- (35) HANSEN, K.: Allergie durch Arzneimittel, Allergie und Asthma 6, 91-103 (1960).
- (36) HEGGIE, A.D.: Incidence of circulating antibody to penicillin in penicillin hypersensitivity reactions, Kgrztrbl. In. Med. 215, 128 (1960).
- (37) HSU, I. and EVANS, J.M.: Untoward reactions to benzathine penicillin G in a study of rheumatic-fever prophylaxis in adults, Kgrztrbl. In. Med. 199, 239 (1959).
- (38) HURIEZ, CL.; DESMONS, F.; AGACHE, P.; BAELDEN, J.; MONNIER, J.-C.; THÉRY, C.L. et WALLAERT, Ch.: Etude clinique et biologique de la pénicillinase au cours de divers incidents de la pénicillinothérapie, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 106, 19 (1960).
- (39) IRANZO PRIETO, V. y CONZÁLEZ-GUTIÉRREZ, M.: Crisis alérgica grave por penicilina G benzatina, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 97, 160-161 (1957).
- (40) JANNASCH, G.: Beitrag zur Kontaktallergie durch moderne Antibiotika, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 113, 263 (1962/63).
- (41) KÄRCHER, K.H.: Zur Pathogenese der lokalen Sensibilisierung durch Penicillin-Ester (Pulmo 500), Derm. Wschr. 136, 1071-1074 (1957).
- (42) KAISER, L. und STORCK, H.: Über Penicillinallergie bei Patienten der Dermatologischen Klinik Zürich, Dermatologica 125, 302-304 (1962).

- (43) KASHIMA, R.: Experimental study on trichophyton skin allergy with especial reference to fungus skin granuloma, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 192 (1959/60).
- (44) KIMMIG, J.: Arzneimittelexanthem, Status seborrhicus, Derm. Wschr. 139, 223 (1959).
- (45) KLEINE-NATROP, H.E.: Antibiotika als berufliche Allergie in der Arzneimittelindustrie, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 98, 46 (1957).
- (46) KRAPIN, D.: Anaphylaxis with orally administered penicillin, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 113, 317 (1962/63).
- (47) KRÜPE, W. und MÜCKTER, H.: Experimentelle Studien zur Frage des anaphylaktischen Penicillin-Schocks, Chemotherapie 3, 462 (1961).
- (48) KULL, E.: Auslösung von Nebenerscheinungen durch Penicillin peroral nach vorhergehender Sensibilisierung durch Penicillin parenteral, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 106, 289 (1960).
- (49) KURODA, K.: Experiment study on fungus granuloma. IV. Blood born fungi in rabbits with dermal fungus granuloma on the ears due to a second dermal inoculation with trichophyton metagrophytes var. asteroides, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 274 (1959/60).
- (50) KUSCHINSKY, G.: Häufigkeit, Formen und Verlauf der Penicillin-Allergien, Derm. Wschr. 145, 479 (1962).
- (51) KVORNING, S.A.: Penicillin rash with burns of some of the lesions, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 97, 16 (1957).
- (52) LANGER, H.: Sensibilisierung Hautkranker durch lokale Anwendung der Antibiotika Xanthocillin und Chloramphenicol, Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 33, 210-215 (1962).
- (53) LINDEMAYR, W. und BERKOVEC, O.: Penicillinallergie unter dem Bild der Serumkrankheit. Ihre Behandlung mit Penicillinase, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 106, 48-49 (1960).

- (54) LJALJEVIC, M.: Arzneimittelkrankheiten, Hautarzt 10, 527 (1959).
- (55) MALLÉN, M.S. und ORTIZ, L.: Zur serologischen Diagnostik bei Penicillinüberempfindlichkeit, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 109, 218 (1961).
- (56) MARSDEN, C.W.: Oil granuloma (Following penicillin injections), Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 104, 175 (1959).
- (57) MASSÉ, M.: Idiosyncrasie à la streptomycine, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 105, 130 (1959/60).
- (58) MCFARLAND, R.B.; KORSTANJE, M.C. and SEAL, J.R.: Amelioration of the local reaction following the injection of benzathine penicillin G. II. Effect of prednisolone, Kgrztrbl. In. Med. 200, 238 (1959).
- (59) METHESON, A. und LAWRENCE, E.: Penicillin-Reaktionen bei Kindern, Allergie und Asthma 3, 54 (1957).
- (60) MEYHÖFER, W.: Durch Penicillin ausgelöste akute allergische Thrombopenie, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 103, 121 (1959).
- (61) MEYLER, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York 1957, S. 66, 68, 73.
- (62) MEYLER, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York 1958, S. 92, 95-97, 101.
- (63) MEYLER, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York 1960, S. 99, 102, 109, 123, 129.
- (64) MEYLER, L.: Side Effects of Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York 1963, S. 156-160, 167.
- (65) MINNO, A.M. and DAVIS, G.M.: Penicillinase in the treatment of penicillin reactions, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 100, 21 (1958).
- (66) MISHUSTINA, P.G.: Toxicologic complications in streptomycin therapy, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krh. 103, 229 (1959).

- (67) MORTON, R. S.: Side-effects of penicillin treatment, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 100, 92 (1958).
- (68) NASTASE, G. et MUNTEANU, M.: Contribution à l'étude des dermatoses de contact de cause penicillinique, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 103-104 (1959/60).
- (69) NEGULESCU, V. N.; SPERANTA, G. und MARCULESCU, D.: Durch Zwischen- und Endprodukte des Herstellungsprozesses von Antibiotika verursachte Dermatosen, Derm. Wschr. 143, 477 (1961).
- (70) NILZÉN, A.: Penicillin allergy, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 98, 327 (1957).
- (71) NINOMIYA, S.: Studies on trichophytin allergy. I. Studies on trichophytin, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 106, 28 (1960).
- (72) PASCHOUD, J.-M.: Externe Kontaktallergene. Alphabetisch geordnete Übersicht der Fachliteratur 1949-1960, Hautarzt 13, 73 (1962).
- (73) POPCHRISTOV, P. and KAPNILOV, S.: Streptomycin as a factor provoking and aggravating lupus erythematosus, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 107, 328 (1960).
- (74) POZEN, S. I.: Untoward reactions and complications in penicillin therapy, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 100, 297 (1958).
- (75) RADENBACH, K. L. und AMANN, R.: Medikamentöse Beeinflußbarkeit der akuten Streptomycin-Nebenwirkungen, Kgrztrbl. In. Med. 210, 209 (1960).
- (76) RAJKA, E.: Allergie und Allergische Erkrankungen, Bd. II, Budapest (Akademie-Druckerei) 1959, S. 653-663.
- (77) RAJKA, G. jr.: Studies on urticaria of serum sickness type due to penicillin, using penicillin combined with gamma globulin as allergen, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 108, 308 (1960/61).
- (78) REBAUDI, A. S.: Tres casos de allergia a la estreptomicina. Su solución, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 105 (1959/60).

- (79) REISMANN, R.E.; ROSE, N.R.; WITEBSKY, E. and ABRESMAN, C.E.: Penicillin allergy and desensitization, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 113, 14 (1962/63).
- (80) ROGACHEFSKY, H.; ROSENTHAL, S.A.; LITT, J.Z. und BAER, R.L.: Die Trichophytenreaktion nach Exposition mit Dermatophyten, *Derm. Wschr.* 140, 1130 (1959).
- (81) SCHEIFFARTH, F.: Der gegenwärtige Stand der Allergieforschung. BAUER, K.FR.: Ergebnisse der Medizinischen Grundlagenforschung, Bd. I, Stuttgart (Georg Thieme Verlag) 1956, S. 443-524.
- (82) SCHOPPER, W. und KÖSSLING, F.K.: Anaphylaktischer Schock und hyperergische Allergie nach Penicillin-, Omnacillin- und Trockenzellinjektion, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 110, 118 (1961).
- (83) SCHREIER, A.J.; HOCKETT, V.E. and SEAL, J.R.: Amelioration of the local reaction following the injection of benzathine penicillin G. I. Effects of cortisone, fludrocortisone and chlorprophenpyridamine, *Kgrztrbl. In. Med.* 200, 237-238 (1959).
- (84) SCHUPPLI, R.: Über den Zusammenhang zwischen Penicillinallergie und Pilzinfektionen, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 113, 15 (1962/63).
- (85) SCHUPPLI, R.: Klinik und Therapie der Penicillin-Nebenwirkungen, *Dermatologica* 125, 279-280 (1962).
- (86) SEELIGER, H.P.R.: Immunbiologisch-serologische Nachweisverfahren bei Pilzkrankungen. MARCHIONINI, A.: *Hdb. Haut-Geschl.-Krk.* Ergänzungswerk, Bd. IV/4, Berlin-Göttingen-Heidelberg (Springer Verlag) 1963, S. 629.
- (87) SHOSTAK, L.I.: The characteristics of allergic tests in patients with epidermophytosis of feet, *Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk.* 112, 28 (1962).
- (88) STAVA, Z.; TRAPL, J. und SONKA, J.: Zwei Fälle schwerer Überempfindlichkeit auf Penicillin, *Derm. Wschr.* 137, 615 (1958).

- (89) STEWART, G.T.; COLES, H.M.T.; NIXON, H.H. und HOLT, R.J.: "Penbritin": ein Oral-Penicillin mit Breitspektrum-Aktivität, Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 34, 23 (1963).
- (90) STOKLASKA, E. und ZISCHKA, W.: Zur Toxizität therapeutisch verwendeter Penicillin-Verbindungen, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 103, 227 (1959).
- (91) STRÖM, J.: Probenecid-penicillin allergy. Allergic mucocutaneous reactions following treatment of haemolytic streptococci infections with penicillin preparations containing probenecid, Kgrztrbl. In. Med. 189, 126-127 (1958).
- (92) SUBIZA, E.: Parotiditis alérgica provocada por el derivado yodado de la penicilina, Kgrztrbl. In. Med. 175, 241 (1957).
- (93) TORII, T.: Studies on the Penicillin Allergy, Berufsdermatosen 5, 93 (1957).
- (94) TSUYAMA, H.: A case of penicillin side effects with serious symptoms and caused scarlatino-morbillous exanthema, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 100, 92 (1958).
- (95) UNGER, A.M. and NEMUTH, H.I.: Penicillinase treatment of acute renal insufficiency due to penicillin hypersensitivity, Kgrztrbl. In. Med. 198, 92 (1959).
- (96) VELLAR, O.D.: I. Penicillinbehandlung von Individuen mit vorausgegangenen allergischen Manifestationen II. Unspezifische Testreaktionen, Derm. Wschr. 138, 1235-1236 (1958).
- (97) VERMA, B.S. and AMBEGAONKAR, S.D.: Penicillin sensitivity in a hospital population, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 112, 13 (1962).
- (98) VOTIN, J. und KÓŠ, R.: Über den Zusammenhang von Penicillinüberempfindlichkeit und durch Penicillininjektionen verursachte Abszesse, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 103, 95 (1959).

- (99) VUKOBRATOVIĆ, S.: Manifestations allergiques provoquées par les médicaments, Kgrztrbl. In. Med. 195, 128 (1959).
- (100) WALTHER, H.: Praktische Hinweise auf einige dermatologische Arzneimittelschäden, Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 30, 231 (1961).
- (101) WEISS, R. C. and CREPEA, S. B.: Development of sensitivity to penicillinase following its use in penicillin reaction, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 185-186 (1959/60).
- (102) WILLCOX, R. R. and FRYERS, G. R.: Sensitivity to respository penicillins, Kgrztrbl. In. Med. 194, 136 (1958)
- (103) WILSON, H. T. H.: "Streptomycin-Dermatitis bei Krankenschwestern", Allergie und Asthma 3, 49 (1957).
- (104) WILSON, H. T. H.: Streptomycin dermatitis in nurses, Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 26, 59 (1959).
- (105) YAFFEE, H. S.: Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome) caused by penicillin, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 105, 48 (1959/60).
- (106) ZIMMERMAN, M. C.: Chronic penicillin urticaria from dairy products, proved by penicillinase cures, Ztrbl. Haut-Geschl.-Krk. 103, 227 (1959).
- (107) ZYLKA, W.; CHRISTNER, M. und MOERS, H.: Klinische Erfahrungen mit Ampicillin, einem neuen oralen Breitband-Penicillin, Arzneimittelforschung 12, 803-807 (1962).

G. SCHLAGWORT-VERZEICHNIS

- Abszeß 3, 23, 71
- Achorion gypseum 79
- Quinckeanum 76, 79
- Schönleini 79
- violaceum 79
- ACTH 9, 20, 30, 33
- Adnexitis 33, 43
- Adrenalin 10, 30, 42, 50
- Alfadryl 46
- Alpen 57
- 6-Aminopenicillansäure 56, 92
- Ampicillin 56, 57, 95
- Anaphylaxie 2, 27, 41, 52
- Antihistaminika 24, 30, 33, 41,
43, 44, 45, 48, 52, 70
- Antikörper, anaphylaktische
7, 31
- , hautsensibilisierender 7
- , präzipitierende 7, 32, 65
- Antistin 50
- Anurie 70
- Aphonie 54
- Appendicitis 11
- Arthralgie 26
- Arthus-Phänomen 3, 24
- Aspergillus flavipes 30
- Asthma 10, 14, 22, 47, 52, 53
- Ataxie 71
- Atemnot 46
- Avitaminose 20

- Bacillus cereus 32
- Benadryl 50
- Benapen 46, 47
- Bencetacil 47, 50
- Benethamin-Penicillin 46, 47
- Benzathin-Penicillin 33, 47-51,
54, 92, 93
- Benzylpenicillin 12, 39
- Bicillin 47

- Bipenicillin 46
- Bismocillin 34, 35, 37
- Blephoritis 9
- Bloch-Phänomen 74
- Bradykardie 50
- Bronchocillin 46, 52
- Bronchopen 52
- Bronchospasmus 26
- Broxil 57
- Butazolidin 46

- Calcistin 11
- Calcium 30, 50
- Celbenin 57
- Cellulitis 33
- Charcot-Leyden'sche Kristalle 23
- Chemipen 57
- Chemosis 6, 24
- Chinin 13, 41
- Chloramphenicol 28, 29
- Chloromycin 23
- Chlorpropenpyridaminmaleat 49
- Cholecystektomie 11
- Cinopenyl 57
- Clemizol-Penicillin 51, 52, 92
- Combiotic 43
- Conjunctiven-Test 13, 14, 15
- Conjunctivitis 9, 22, 55, 69
- Cortison 23, 24, 30, 43, 48, 49

- Darcil 57
- Depotpenicilline 39-56
- Deripen 52
- Derivative Allergie 6, 63
- Dermatitis 9, 10, 22, 24, 27, 41,
42, 47, 65, 67, 68, 69, 70,
87, 88, 89
- , exfoliative 3, 21, 29, 33, 45,
64, 66

Dermatophyten 74, 75, 76, 80,
82, 83, 85
--- -Allergie 75
--- -Antigen 5
Dermatophytide 27, 76-80
Dermatose 8, 54, 69
Dermatostomatitis 64
Desensibilisierung 6, 11, 65, 66,
67, 68, 69
Diarrhoe 28
Diathese, hämorrhagische 45
Dibencil 47
Dihydrostreptomycin 62, 72, 73,
96
Druck-Läppchentest 12, 19
Dysbacillämie 22
Dyshidrosis 79
Dyspepsie 57
Dysphagie 27
Dyspnoe 27, 50

Ektodermosis erosiva
 pluriorifacialis 55
Ekzema vernalis 78
Ekzem 5, 6, 8, 9, 18, 21, 22,
24, 33, 42, 59, 60, 61, 69,
72, 79, 87
Enanthem 22
Endokarditis 10
Eosinophilie 57
Epidermophytide 79, 80
Epidermophytie 22, 64, 86
Epidermophytin-Reaktion 75
Epidermophyton inguinale 76
--- interdigitale 75
--- Kaufmann-Wolf 75, 76, 86
--- rubrum 75, 76, 86
Epikutantest 5, 8, 12, 13, 14,
15, 18, 19, 22, 23, 24,
41, 50, 53, 59, 60, 62,
64, 70, 86
Erbrechen 20

Erysipel 33
Erythem 8, 20, 23, 26, 32, 48, 50,
70
Erythema multiforme 9, 20, 27, 29
--- nodosum 18, 20
Erythrodermie 20, 42, 45
Erythromycin 28
Erythrozytenagglutinationsreaktion 17
Estopen 52, 53, 54
Exanthem 3, 11, 24, 42, 44, 47, 51,
55, 56, 57, 62
---, allergisches 52
---, bullöses 20
---, maculöses 21, 66
---, papulöses 30, 59, 66
---, urticarielles 43, 45, 59, 66, 88
Extencillin 46

Favide 79
Favin-Reaktion 79
Favus capitis 79
--- corporis 79
Fieber 3, 20, 22, 25, 26, 32, 42, 43,
44, 45, 46, 48, 51, 55, 62, 66,
69, 70, 88
Fludrocortison 49
Furunkulose 24, 33, 35, 37, 44, 61

Gelenkschwellung 3, 62, 88
Gesichtsekzem 24, 67
--- -erythem 30
--- -ödem 10, 25, 56, 71
Gonorrhoe 47
Glossitis 9, 70
Grippe 37
Gruppenallergie 16, 40, 75, 76, 79,
84
--- -sensibilisierung 82-89

Hämagglutinationstest 7, 11, 16,
48, 57
Hautpilz-Allergie 74-81

- Hemmungstest 7
- Herxheimer'sche Reaktion 20, 27, 56
- Hidrosadenitis axillaris 24
- Histaminliberator 66
- Hydrocortison 46
- Hyperämie 25
- Hysterie 27

- Influenza 37
- Insulin 32
- Intrakutantest 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 30, 32, 33, 36, 38, 39, 41, 42, 44, 54, 65, 67, 70, 86, 89

- Jod-Allergie 53
- Juckreiz 6, 23, 42, 51, 69, 70

- Kehlkopfsperrre 26
- Kollaps 25
- Kontaktantigen 62
- -dermatitis 4, 10, 21, 62, 87
- -dermatose 8
- -ekzem 8, 9, 12, 41, 42, 58, 63, 64, 65
- Kopfschmerzen 27, 51, 71
- Krampf, clonischer 6

- Läppchenprobe (patch-test) 13, 14, 17, 19, 52, 65, 67, 68, 73
- Laryngitis 10
- Leocillin 52
- Lichen trichophyticus 76
- Lippenödem 48, 50, 69
- Lungenentzündung 44
- -infarkt 11
- -ödem 10
- -tuberkulose 14
- Lupus erythematodes 2, 71, 72
- Lyell-Syndrom 25

- Mastitis 5
- Maxipen 57
- Megacillin 51, 54
- Methicillin 57, 94
- Metrorrhagie 20
- Migräne 69
- Mikrosporide 79
- Moniliasis 28
- Mykide 77, 79, 86
- Mykose 17, 22, 40, 76, 77, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 89

- Nekrose, hämorrhagische 3
- Neolin 47
- Neomycin 28, 59
- Neopenyl 52
- Neutrapen 5, 33, 35, 37
- Neutropenie 57
- Novobiocin 28, 29
- Novocain-Allergie 40

- Ölgranulom 55
- Ohnmacht 20, 27
- Omnacillin 45
- Ophthalmotest 6
- Oralopen 57
- Otitis media 11, 35, 37, 69
- Oxacillin 95

- Paralyse 30
- Paronychie 42
- PAS 71
- Pemphigus foliaceus 24
- Penadur 47, 49
- Penbritin 56
- Pendepon 47
- Penethamat-Hydrojodid 52-54, 93
- Penicillin 1-61
- -Aerosol 5, 6, 7, 10, 11, 21
- -ase 30-38, 43, 44, 45, 46, 88
- G 39, 43, 56, 57, 92
- , halbsynthetisches 56, 57

Penicillin
 --- haltige Milch 5
 ---, hitzedestruiertes 14
 ---, ölige Suspension 46, 47, 54, 55
 --- säure 31
 --- -Tabletten 9, 10, 11
 --- V 42, 93
 Penidural 47
 Periarteriitis nodosa 2, 18
 Permapen 47
 Pharyngitis 8, 10
 Phenethicillin 57, 94
 Phlegmone 37
 Photosensibilisierung 2
 Pilzgranulom 77
 Pneumonie 33, 35
 Poliovakzine 7
 Polycidsalbe 60, 61
 Prausnitz-Küstner-Reaktion 13, 16,
 17, 21, 39, 65
 Prednisolon 10, 50, 89
 Prednison 11, 33
 Probecillin 55
 Probenecid-Penicillin 55, 56
 Procain-Allergie 12, 13, 19, 40,
 41, 42, 43
 --- -Penicillin 33, 40, 41, 42,
 43, 49, 52, 54, 88, 92
 Promptcillin 34, 37
 Propicillin 56, 94
 Pruritus 27, 48, 50, 54
 Psoriasis vulgaris 87
 Pulmo 500 52, 53
 Purpura, hämorrhagische 3, 29, 56
 ---, thrombopenische 89
 Pyodermie 23, 46, 87
 Pyrexie 27, 45, 57
 Quincke-Ödem 2, 22, 23, 30, 32,
 35, 37, 42, 46, 64, 67
 Rhagade 60
 Rhinitis 10, 52
 Rigor 27
 Salvarsan 20
 Sanarelli-Schwartzmannsches
 Phänomen 24
 Scharlach 55
 Schock, anaphylaktischer 3, 7, 12,
 14, 20, 25, 30, 41, 42, 52, 67
 Schultz-Dale-Reaktion 75
 Schwindel 20, 21, 27, 51, 71
 Senopen 57
 Septikämie 10
 Serumkrankheit 3, 4, 16, 22, 27,
 28, 33, 35, 37, 44, 48, 51
 --- -neuritis 30
 Sinusitis frontalis 37
 Skarifikationsprobe (scratch-test)
 12, 13, 14, 17, 19, 22, 36, 38,
 41, 57, 66
 Staphcillin 57
 Stomatitis 9, 10, 64, 70
 Streptomycin 9, 23, 24, 28, 29, 30,
 62-72, 96
 Streptopenin 58
 Strophantin 71
 Sublimat 86
 Supracillin 34, 35, 37
 Suspenin 58
 Sycosis barbae 10
 Syncillin 41, 57
 Syphilis 47, 56
 Tardocillin 1200 47
 Terpentin 86
 Terramycin 9, 43
 Test, thrombocytopenischer 36, 38
 Tetracyclin 28, 29
 Thrombocytopenie 22
 Thrombopenie 3
 Tifomycin 71
 Tonsillitis 30, 35, 45

Toxikodermie 22
Tracheitis 10
Tremor 52
Trichophytia profunda 74, 84, 86
Trichophytide 76-79
Trichophytie 74, 76
Trichophytin Reaktion 20, 75, 79,
80, 84, 85
Trichophyton gypseum 74, 75, 76,
77, 84, 86
--- interdigitale 75
--- rubrum 75, 80, 81
--- violaceum 86
Tripenilente 43-45
Trockentrichophytin (TTR) 76
Tuberkulin 86
Tyrothricin 58-60

Übelsein 20
Ulcera cruris 88
Urämie 33
Urethritis 24
Urticaria 2, 3, 4, 5, 6, 10, 11,
12, 14, 16, 18, 19, 20, 21,
22, 23, 26, 27, 28, 30, 32,
33, 35, 37, 41, 42, 46, 47,
48, 50, 51, 52, 54, 55, 56,
57, 62, 64, 69

Varicosis 88
Vebecillin 55
Vit B 71
Vulvovaginitis 9

Xanthocillin 58-61, 95

Zyanose 6, 25

Für die Überlassung des Themas sowie die rasche und hilfsbereite Durchsicht danke ich Herrn Professor Dr. Dr. Siegfried BORELLI, besonders danken möchte ich Herrn Dr. Hans Düngemann für seine tatkräftige Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 16. Juli 1937 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr. Heinrich Enninghorst und seiner Ehefrau Maria Antonia, geb. Bulters, in Duisburg geboren. 1943 trat ich in die holländische Volksschule in Overveen ein. Nach Kriegsende besuchte ich weiter die Volksschule in Nordhemmern, Kreis Minden. 1949 wurde ich in das Mercator-Gymnasium in Duisburg aufgenommen. Zu Ostern 1957 wechselte ich in die Oberrealschule Hohenschwangau über und bestand dort im Juli 1959 mein Abitur. Ab November 1959 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Mit Beginn des Sommersemesters 1961 studierte ich weiter an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich dort am 22. Oktober 1962. Ab November 1962 studierte ich wieder an der Universität München, wo ich mein Staatsexamen am 14. Juli 1965 ablegte. Zur Zeit verwalte ich eine wissenschaftliche Assistentenstelle an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität München.

